



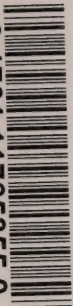
Industry Canada

Industrie Canada

Government
of Canada

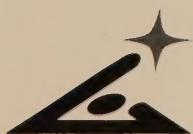
CA1
IST 5
-1997
B33

3 1761 11765355 0



SECTOR COMPETITIVENESS FRAMEWORKS


BIO-INDUSTRIES PART 1 – OVERVIEW AND PROSPECTS



**Industry
Sector**
Bio-Industries

**Secteur
de l'industrie**
Bio-industries

Canada



Digitized by the Internet Archive
in 2022 with funding from
University of Toronto

<https://archive.org/details/31761117653550>



BIO-INDUSTRIES

PART 1 – OVERVIEW AND PROSPECTS

PREPARED BY:

BIO-INDUSTRIES BRANCH

This *Overview and Prospects* is the first of two companion documents on Canadian bio-industries in the **Sector Competitiveness Frameworks** series, which is being produced by Industry Canada in collaboration with Canada's key stakeholders in the industry. *Part 2 — Framework for Action* will be prepared in coming months, based on discussions with major industry stakeholders, following study and review of the *Overview and Prospects*.

The **Sector Competitiveness Frameworks** series focusses on opportunities, both domestic and international, as well as on challenges facing each sector. The objective is to seek ways in which government and private industry together can strengthen Canada's competitiveness and, in doing so, generate jobs and growth.

Part 1 — Overview and Prospects is being made available for distribution in printed as well as electronic forms. In all, some 31 industrial sectors are being analyzed.

Advanced Manufacturing Technologies
Advanced Materials
Aerospace and Defence Electronics
Aircraft and Aircraft Parts
Apparel
Architecture
Automotive Industry
Bio-Industries
Bus Manufacturing
Computer Equipment
Consulting Engineering

Education and Training Services
Electric Power Equipment and Services
Environmental Industries
Financial Services
Forest Products
Geomatics
Household Furniture
Industrial Chemicals Industry
Management Consulting
Non-residential Construction
Petroleum Products

Pharmaceutical Industry
Plastic Products
Primary Steel
Rail and Guided Urban Transit Equipment
Scientific and Technical Services
Software and Computer Services
Telecommunications Equipment
Telecommunications Services
Telehealth Industries

To order any document in the **Sector Competitiveness Frameworks** series, please fax your request to us at (613) 941-0390, or you may E-mail us at order.commande@ic.gc.ca

To obtain additional information about the **Sector Competitiveness Frameworks** series, please phone us at 1-800-390-2555.

Electronic copies of this document are available on the Internet at the following address:
<http://strategis.ic.gc.ca/scf>

This document can be made available in alternative formats upon request.

© Her Majesty the Queen in Right of Canada (Industry Canada) 1997

Cat. No. C21-22/17-1-1997

ISBN 0-662-62857-8



FOREWORD

The new Canadian marketplace is expanding from national to global horizons and its economic base is shifting increasingly from resources to knowledge. These trends are causing Canadian industries to readjust their business approaches, and government must respond with new tools to help them adapt and innovate. Industry Canada is moving forward with strategic information products and services in support of this industry reorientation. The goal is to aid the private sector in what it is best qualified to do — create jobs and growth.

Sector Competitiveness Frameworks are a series of studies published by Industry Canada to provide more focussed, timely and relevant expertise about businesses and industries. They identify sectors or subsectors having potential for increased exports and other opportunities leading to jobs and growth. They cover 31 of Canada's key manufacturing and service sectors.

While they deal with “nuts and bolts” issues affecting individual sectors, the Sector Competitiveness Frameworks also provide comprehensive analyses of policy issues cutting across all sectors. These issues include investment and financing, trade and export strategies, technological innovation and adaption, human resources, the environment and sustainable development. A thorough understanding of how to capitalize on these issues is essential for a dynamic, job-creating economy.

Both government and the private sector must develop and perfect the ability to address competitive challenges and respond to opportunities. The Sector Competitiveness Frameworks illustrate how government and industry can commit to mutually beneficial goals and actions.

The Sector Competitiveness Frameworks are being published sequentially in two parts. An initial *Overview and Prospects* document profiles each sector in turn, examining trends and prospects. The follow-up *Framework for Action* draws upon consultations and input arising from industry–government collaboration, and identifies immediate to medium-term steps that both can take to improve sectoral competitiveness.

CONTENTS

1 HIGHLIGHTS	1
1.1 Distinguishing Characteristics	1
1.2 Major Trends	3
1.3 The Bottom Line	5
2 KEY POINTS ABOUT THIS INDUSTRY	7
2.1 Global Context	8
2.2 North American Context	11
2.3 Canadian Industry Snapshot	11
2.4 Performance and Competitiveness	17
3 CHANGING CONDITIONS AND INDUSTRY RESPONSE	21
3.1 Evolving Markets	21
3.2 Financing	22
3.3 Investment	23
3.4 Human Resources	24
3.5 Trade	25
3.6 Consumer Concerns	25
3.7 Regulations	26
3.8 Technology	28
3.9 Patents	30
3.10 Sustainable Development	32
4 GROWTH PROSPECTS FOR THE INDUSTRY	33
4.1 Demand Outlook	33
4.2 Key Industry Strengths	38
4.3 Current and Anticipated Challenges and Issues	39
4.4 Future Opportunities	40
4.5 The Bottom Line	41
ANNEXES	
A Glossary of Terms	43
B Global Product Markets and Driving Forces	49
C Regulatory Policies	65
D Patent Issues	73
E Key Firms and Associations	77

The objective of this examination is to review the key characteristics and prospects for Canadian bio-industries in order to determine the factors affecting competitiveness and the ability of biotechnology to generate jobs and growth for Canadians.

1.1 Distinguishing Characteristics

Biotechnology, broadly defined, is the applied use of living organisms or their components to make or modify products, to improve plants or animals and to develop micro-organisms for specific uses. This definition encompasses both the new biological tools of genetic engineering, cell fusion and protein engineering as well as the traditional techniques of fermentation used in wine and beer production and classical breeding for selecting improved plants and livestock. *A narrower definition (often called “new” or second-generation biotechnology) restricts the term to the use of recombinant DNA, monoclonal antibody and other modern techniques arising from applications of molecular biology.* For purposes of analysis, the report will focus on the latter meaning unless otherwise noted.

Biotechnology is not so much a separate industry as a set of tools with applications across a wide range of industries, from health care to agri-food, environment and the resource sectors, serving as a catalyst to sustainable development. It can lead to new, improved and less expensive products and processes such as the discovery of new drugs and earlier detection and control of diseases; help reduce pollution; and provide crops and food with better yields, value-added traits and processing qualities. However, biotechnology also gives rise to a number of concerns. These include fears about the long-term survival of micro-organisms once they have been released and fears they will proliferate in unexpected ways or in an uncontrolled manner. Considerable controversy exists worldwide concerning the extension of patents to genetic material and life forms and the labelling of food derived from biotechnology.

There are wide differences in the rate at which biotechnology is being adopted. Human health is the most commercially successful application, accounting for over 90 percent of biotechnology products on the market. Biotechnology in agri-food (shortened to ag-bio-tech) is a major source of innovation, but its acceptance in the marketplace is still being debated. Meanwhile in other industries such as mining, forestry and pulp and paper, applications are still in the formative stage. Product development largely depends on the resources and strategies of individual companies as well as technical and market forces peculiar to each sector. Governments can create a policy environment that is conducive to the adoption of biotechnology in key sectors of the economy.

Dedicated biotechnology companies — firms created specifically to exploit the commercial potential of biotechnology — are concentrated in the United States, the United Kingdom, France, Canada and Germany. These countries have strong research infrastructure, capital and the industrial capacity to convert basic research into products. The United States, with its particularly strong research base in health care and agriculture, dominates the global market. Canada is several years behind the U.S. in commercialization.

Canada's biotechnology industry has strengths in certain niche areas such as vaccines. Moreover, its medical research infrastructure has initiatives in therapies for cancer, acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and neurodegenerative diseases. The University of Toronto and its affiliated teaching hospitals comprise the largest medical faculty in North America. A related Canadian strength on the services side is in providing clinical trial services to test the safety and effectiveness of new drugs. These organizations have developed a solid reputation in the U.S. and Europe in large part due to the experience of their medical staff in conducting clinical trials, Canada's large, multi-ethnic patient base, and a public health care system that provides comprehensive patient information and tracking.

In the area of crops and animals, Canada has strong research clusters at the universities of Guelph and Saskatoon as well as at the National Research Council's Plant

Biotechnology Institute in Saskatoon and at its Institute for Marine Biosciences in Halifax. Competitive strengths lie in animal husbandry (embryo transplants and high-quality bovine semen), plant breeding of genetically engineered canola and potatoes, aquaculture vaccines and brood stock optimization, yeast strains and bacterial cultures, and somatic embryogenesis for propagation of conifers and flowers.

1.2 Major Trends

The greatest impact of biotechnology worldwide has been in human health care. This is expected to continue due to consumer demand for innovative, life-saving drugs, high levels of government funding for basic biomedical research, and the greater availability of investment capital than in other fields because of the prospect of higher returns. In other sectors, margins are much lower and biotechnology is often not a replacement for established tools but an additional approach to solving problems. Consumer acceptance is particularly critical in agri-food if biotechnology is to make significant inroads in the market.

Many of the leading dedicated ag-bio-tech firms in North America have ceded ownership to large multinational chemical and agricultural corporations. This trend toward acquisition and consolidation coupled with relatively low returns on ag-bio-tech stocks hold little promise for strong growth for agri-food biotechnology startups.

Throughout the world, government financial and policy support has been critical. Such support is needed for basic research, financial assistance to fledgling firms, intellectual property protection, and regulations that expedite commercialization and build consumer confidence in products. The health care industry in particular has been proficient in using government-funded basic research in universities and teaching hospitals for commercial development.

The international regulatory environment is a major factor in international competitiveness. It affects market access, ability to raise capital,

costs and investment decisions. In response to Canadian industry need for an efficient, predictable and flexible regulatory system, products of biotechnology will continue to be administered by existing legislation and regulatory agencies.

Financing is critical. Worldwide, the biotechnology industry, and the health care sector in particular, has experienced losses since inception because of heavy investments in research and development (R&D) and long lead times to commercialization. Bringing a new diagnostic product to market takes three to five years and between \$1 million and \$20 million; for a new crop variety or a new drug, the time is eight to 12 years and the cost is between \$150 million and \$250 million. The biggest challenge facing companies in ag-bio-tech is to secure a reasonable return, as prices or margins for many products will not necessarily be higher than traditional products.

Because biotechnology is research-intensive and employs many people who are highly skilled in a variety of areas, Canada's generous R&D tax credits are extremely important to emerging Canadian companies. These incentives also support a strong academic base and enhance employment opportunities for scientists and technicians.

As Canadian firms advance toward commercialization, the human resources needs will shift. Staff requirements differ at each stage in a product or service life cycle, from early-stage research, toward product and process development, to scale-up, formulation and clinical trial design and on to regulatory affairs. Managers with expertise in public stock offerings, investor relations and international business development will also be required. The changing nature of biotechnology research will also require a number of highly specialized scientists with skills in peptide chemistry, gene therapy and bioinformatics, for example. Shortages of qualified personnel are starting to appear. Firms are increasingly being forced to look outside the country for people with specific expertise in bioprocessing and preparation of regulatory submissions; the Canadian industry does not yet have the manufacturing expertise to nurture these skills in-house.

In terms of geographic markets, the United States will remain the first market of choice and the major source of investment. A major challenge for aspiring entrants into the U.S. market is meeting the stringent requirements for health care products set by the U.S. Food and Drug Administration.

The worldwide market for biotechnology-based products is expected to grow from US\$15 billion in 1995 to US\$38 billion in 2005. Bio-pharmaceuticals will continue to hold the dominant share, but growth is expected to slow to 3 percent a year over the rest of the decade, as fewer blockbuster drugs are on the immediate horizon. Immunodiagnostics are the next largest application for biotechnology, with sales projected to increase 9 percent a year. However, this is a difficult subsector in which to succeed, because international markets are facing pressures to control or lower health care costs and the markets are already dominated by multinational firms. The strongest growth is projected for the agri-food sector, particularly transgenic plants and animal health care. In aquaculture biotechnology, opportunities include fish vaccines and pool-side diagnostic tests as well as genetic improvement programs to optimize fish growth rates and feed conversion efficiency. However, compared with other sectors, the application of aquaculture biotechnology is in its infancy because of incomplete scientific knowledge about marine organisms and fish pathogens and genetics. The present small market size along with a costly and burdensome regulatory process has also made it difficult to finance extensive R&D and commercial development.

1.3 The Bottom Line

Modern biotechnology has the potential to make a significant contribution to the Canadian economy and to sustainable development through its impact on key sectors such as health care and agri-food.

Although Canada is not yet a major commercial competitor, it has made important contributions to R&D and has many promising startup and development stage companies with potential in selected niches. There are significant global opportunities but, despite the strong academic research base and magnitude of public and private investment,

commercialization has been slow. As in other countries, it has not developed at the pace predicted by early, often optimistic, forecasts.

The major challenges for governments and industry include:

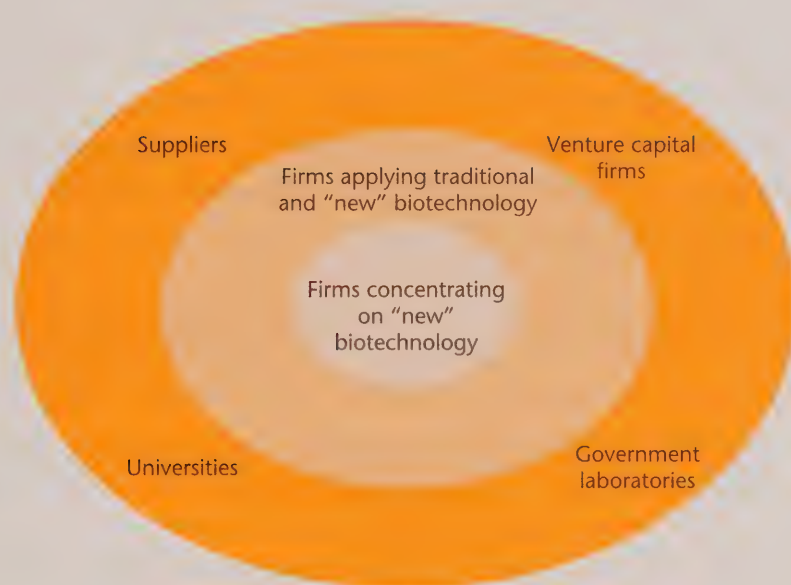
- addressing consumer concerns with respect to health, safety, information, ethics and the environment, and balancing these against the costs of regulation
- maintaining a strong academic research base and fostering technology transfer mechanisms and industrial capability to convert research into products
- building a domestic manufacturing capability by ensuring competitive costs and returns (i.e. quantifying relative production costs and making the case for investment)
- improving the diffusion of the technology to other sectors of the economy and determining what factors influence its adoption
- improving coordination of training and strategic planning of human resources requirements
- addressing the financing issues — particularly for early-stage, non-health care companies
- attracting investment and alliance partners to support the cost of clinical trials, regulatory approval and international marketing.

2 KEY POINTS ABOUT THIS INDUSTRY

Biotechnology is an umbrella term that covers a wide spectrum of scientific tools based on molecular biology. Formally, there is no such entity as a biotechnology industry. Rather, it is a broad, enabling technology that impacts on productivity in a wide range of sectors.

The biotechnology community (represented in Figure 1) includes dedicated biotechnology firms, established corporations with a biotechnology division, university departments, research institutes, venture capital firms, regional associations, regulatory authorities and suppliers involved directly or indirectly in biotechnology. Within this community are firms involved in developing and applying both traditional and “new” biotechnology. The innermost circle represents the subgroup of corporations that concentrate on the development of “new” biotechnology products. This “core” group has been the focus of most attention and it is this subsector that has been targeted by countries that regard biotechnology as a strategic area that can contribute to their long-term economic growth.

Figure 1. Biotechnology Community



It is important to emphasize that reliable data on sales, trade and employment are not available from Statistics Canada, as products derived from biotechnology have not been differentiated within the Standard Industrial Classification (SIC). Studies and directories differ in their definition of biotechnology and tend to include firms that are only marginally involved in the field, making international comparisons difficult. Published revenue figures do not distinguish

Many diverse
sectors make up
bio-industries . . .

. . . which can
contribute to long-term
growth and jobs

Precise data are lacking

between product sales, contract research or income earned from distribution. To gain media and investor attention, many emerging health care companies call themselves biotech firms, even though their products are derived from traditional synthetic or organic chemistry. For these reasons, the size of the “industry” is often overstated. It should also be noted that this is not just a Canadian phenomenon.

2.1 Global Context

Health care accounts
for 90% of US\$15B in
sales worldwide

Strong science and
research base
is required

Countries other
than U.S. have
few dedicated
biotechnology firms

Current worldwide sales of biotechnology-based products are estimated at around US\$15 billion, with human health care accounting for over 90 percent of applications.

Industries employing biotechnology are concentrated in highly industrialized countries because of the requirement for a strong science and research infrastructure base and for the industrial capacity to convert basic research into products. The United States, with its particularly strong base of university and scientific research, has dominated global markets, especially in terms of sales, employment and R&D. Leading U.S. biotechnology companies completed their initial public offerings in the early 1980s, about a decade ahead of Canadian firms. U.S. industry has also benefited from strong government support for research in biological and biomedical sciences, a greater entrepreneurial culture, a favourable science-based regulatory structure, intellectual property policies that allow for the patenting of higher life forms, its *Orphan Drug Act*, which provides an incentive for research in otherwise unprofitable areas, easier stock exchange listing requirements for young startups, and the existence of a large number of venture capital firms along with several specialized and well-capitalized biotechnology funds.

Unlike in the United States, where biotechnology has been largely developed and commercialized by new, specially formed companies, research in other countries is more likely to have taken place within large pharmaceutical and chemical companies as well as in universities and research institutes. The result has been fewer dedicated biotechnology firms. The European biotechnology industry is dominated by large companies such as Institut Pasteur in France, Plant Genetic Systems in Belgium, Glaxo in the U.K. and Ciba-Geigy (recently merged with Sandoz to form Novartis) and Hoffmann-LaRoche in Switzerland. However, smaller dedicated firms are starting to make their presence felt, particularly in the United Kingdom, which accounts for one quarter of European companies, where the easier listing requirements of London's Alternative Investment Market has facilitated the emergence of publicly traded biotechnology businesses. U.S. firms are more concentrated in health care than their European counterparts. Other countries with significant biotechnology sectors include Japan, Taiwan, Australia and Israel.

As shown in Table 1, based on its size, Canada has proportionally more companies in biotechnology than either the U.S. or Europe and in absolute terms, more companies involved in agri-food. Overall, Canada compares very favourably although it is significantly behind the U.S. and Europe in terms of research expenditures per employee.

Canada leads in
agri-food biotech

Table 1. International Comparison of Dedicated Biotechnology Firms

	U.S. ^a	Europe ^b	Canada ^c
General:			
Firms (number)	1 287	716	224
Public companies (number)	294	49	59
Total employment (number)	118 000	27 500	11 000
Firms employing fewer than 50 people (%)	33	70	72
Revenue (US\$ billions)	14.6	2.2	0.8
R&D (US\$ billions)	7.9	1.9	0.3
R&D per employee (US\$)	67 000	69 000	27 000
Net profit (US\$ billions)	(4.5)	(1.4)	(0.1)
Market segments:			
Therapeutics (%)	42	27	37
Diagnostics (%)	26	17	22
Agri-food (%)	8	11	26
Industry suppliers (%)	15	26	3
Chemical, environmental, other (%)	9	19	12
^a Ernst & Young, <i>Biotech 97</i> .			
^b Ernst & Young, <i>Europe Biotech 96</i> .			
^c Ernst & Young, <i>Canadian Biotech 97</i> .			

The biotechnology industry worldwide continues to experience major losses because of the high costs of R&D and long time period required to commercialize new products. Table 2 shows the losses experienced in 1994 by a sample of the larger firms including those in the agri-food sector, where R&D is less intensive than in human health.

High costs, long
time for research
delay profitable
commercialization

Table 2. Selected U.S. Biotech Industry Finances, 1994

Sector (number of top firms)	Revenue (US\$ millions)	R&D (% of sales)	Net profit (US\$ millions)
Biopharmaceuticals (22)	4 528	3 055 (67)	(1 538)
Ag-bio (15)	400	85 (21)	(141)
Source: James G. Heller Consulting Inc.			

Of the 294 U.S.-based public companies, only 18 percent are profitable compared with 20 percent in Canada. Based on their cash burn rates, Ernst & Young estimates that the median U.S. firm in 1996 typically will survive for 28 months before another infusion of capital is required.

**Diagnostic products
take 2–5 years and
\$20M to market, com-
pared with 8–12 years
and \$150–250M for
drugs or crop varieties**

The time and costs required to bring a product to market range from two to five years and up to \$20 million for an innovative diagnostic product, and from eight to 12 years and between \$150 million and \$250 million for a new drug or crop variety. In the bio-pharmaceutical area, for example, given the high level of R&D investment (some US\$15 billion over the past 15 years), sales and payback to date have been disappointing, but the prospects of high returns continue to entice investors. (Amgen Inc., the most successful biotechnology company, has had an average return on assets of some 30 percent, with a cumulative cash flow of US\$1.7 billion for the three years ended December 31, 1995, on corresponding revenue of US\$5 billion.)

**Strategic alliances are
needed to spread costs,
reduce risks**

Strategic alliances with large multinational companies have become essential in order to share these high costs and risks and to tap into the managerial and regulatory expertise, marketing strengths and manufacturing capabilities of their larger partner. (In 1995 in the U.S., the pharmaceutical industry replaced the stock market for the first time as the principal source of funding for biotechnology firms.) However, most alliances tend to involve companies in the health sector, as the pharmaceutical industry worldwide is seeking access to new technologies to offset fierce price pressures and dwindling internal product pipelines. In return for this support, biotechnology companies have to give up substantial portions of their equity and control over manufacturing and marketing strategies. While North America and Europe have traditionally emphasized early-stage agreements, Asian companies tend to focus on deals involving products in clinical trials or near to market. The earlier such financing takes place, the more rights are ceded.

**Pace of regulatory
approval has major
influence on speed
of access to new
products in various
countries**

In addition to high R&D costs, a factor affecting profitability is the international regulatory environment. Overly stringent or poorly defined approval requirements can unduly delay the introduction of new products and add to testing and reporting costs. The regulatory approval system for therapeutics and diagnostics is generally more expeditious in Europe than in the U.S., which has led to increased U.S. investment in Europe and has allowed European patients to gain earlier access to various new medical technologies. For genetically engineered agri-food products, the U.S. has a highly streamlined, predictable and transparent approval process relative to both Europe and Japan, where difficulties in obtaining regulatory approvals for agricultural products derived from biotechnology continue to exist. For example, the European Union (EU) has only recently approved, amidst much controversy, the importation of genetically engineered canola, corn and soybeans.

While there is no formal mechanism under the North American Free Trade Agreement (NAFTA) and the World Trade Organization (WTO) for the mutual acceptance of regulatory approvals, international negotiations regarding harmonization of test protocols and acceptance of data are under way in a number of forums. This may not necessarily result in mutual recognition of regulatory decisions, but should reduce the costs incurred by companies that must meet data requirements in a number of jurisdictions (see Annex C — *Regulatory Policies* for a fuller presentation of regulatory policies internationally).

2.2 North American Context

The United States has a pre-eminent position in biotechnology, not only as a manufacturer but also as the major market and source of investment. A significant challenge for seeking entry into the market is meeting the stringent requirements for health care products set by the U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Mexico has no explicit biotechnology strategy. There are no major impediments to the importation of biotechnology-derived products, but the market potential is relatively small.

In contrast to the U.S., Canada and Mexico deny patent protection to higher life forms such as newly created varieties of plants and animals. NAFTA does not currently require Canada to patent higher life forms. However, members of the WTO are obligated to review the patentability issue four years after the date of entry into force of the WTO agreement; the review is scheduled to take place by January 1, 1999.

2.3 Canadian Industry Snapshot

In Canada, as in other countries, biotechnology has not lived up to initial optimistic forecasts. Most biotechnology firms have no product sales and are losing money, as commercialization has been slower than expected.

Industry Structure and Importance

A study by James G. Heller Consulting Inc. (*Background Economic Study of the Canadian Biotechnology Industry*, Toronto, 1995) estimates that the Canadian biotechnology “community” (i.e. the outer ring in Figure 1) numbered about 530 organizations employing approximately 23 000 people in 1993. Of this, the group involved in developing and applying both traditional and “new” biotechnology contained about 300 companies employing 10 000 people. The segment whose business is substantially “new” biotechnology (i.e. the innermost ring in Figure 1) was

Harmonization of test protocols may reduce costs to meet regulatory standards

U.S. leads in biotech manufacturing and investment

Mexican market potential is small

Higher life forms are not patentable in Canada or Mexico

Commercialization is slower than expected

“New” biotech firms number 147, employ 7 200 people in Canada

estimated to consist of 147 firms employing 7 200 people. Revenue of this core group was estimated at \$465 million (88 percent health care) with exports of \$109 million. (The more recent Ernst & Young survey, summarized in Table 1, indicates that Canada's core biotechnology sector has grown since 1993, and also provides a consistent method of comparison with the U.S. and Europe.)

The Heller study indicates that in 1993 the biotechnology community (i.e. all organizations embraced in Figure 1) accounted for 0.17 percent of GDP, 0.19 percent of total employment and 0.92 percent of all new investment. These numbers do not take into account the *potentially* large spillover benefits on key sectors of the economy through biotechnology R&D such as health, agri-food, forestry and environment.

**Most firms are
very small**

Of Canada's core industry, most are very small, with 57 percent of the firms having fewer than 10 employees and two thirds having fewer than 20 employees. In contrast to previous years, Quebec now accounts for the greatest proportion of companies (40 percent) followed by Ontario (27 percent) and British Columbia (17 percent). The largest number of ag-bio-tech firms is found in the Prairies, particularly Saskatoon, clustered around the University of Saskatchewan and the National Research Council's Plant Biotechnology Institute.

**Most firms are privately
held, Canadian-owned
but with high degree of
foreign influence
through alliances**

Most biotechnology firms are privately held. The *Canadian Biotechnology 1996 Directory* (Contact International Inc., Georgetown, Ontario) lists 33 public companies in the *narrowly defined* industry (a quarter of the actual biotechnology firms), of which over two thirds focus on human health. Only about 10 percent of the core industry is foreign controlled, but this figure understates the extent of foreign influence. Connaught Laboratories, for example, which is now owned by Pasteur Merieux of France, is the largest biotechnology company in Canada. In addition, multinational drug companies have entered into alliances with Canadian bio-pharmaceutical firms, acquiring exclusive worldwide marketing and manufacturing rights to Canadian products at a relatively early stage in development. This degree of control over production and marketing will make it difficult to establish a significant domestic manufacturing industry.

**Regional associations
pursue local interests**

In addition to Connaught, major Canadian-based companies include Allelix Biopharmaceuticals, Biochem Pharma, Cangene, Hemosol, Biomira, Spectral Diagnostics and Alta Genetics. The Industrial Biotechnology Association of Canada (IBAC) represents some 35 companies focussing on advocacy issues relating to regulations, public awareness and R&D policy. A number of regional biotechnology interest groups exist across Canada, each concerned with promoting the interests of their members. Most firms are not members of IBAC, preferring instead to work

with their local regional groups. These regional organizations participate in IBAC, and the association has started to define a working relationship with them. In addition, the Canadian Institute of Biotechnology is involved in networking and general promotion (see Annex E —*Key Firms and Associations*).

Products and Markets

Canadian revenue derived from biotechnology products and services is estimated at around \$800 million (Table 3). Most activity consists of classical biotechnology.

Canadian biotech
revenues top \$800M

Table 3. Sales by Category^a, Canadian Biotechnology, 1996 Estimates

Area	Products/services	Sales
		(\$ millions)
Human biologicals	<ul style="list-style-type: none"> • vaccines • blood products 	250 50
Total		300
Human diagnostics	<ul style="list-style-type: none"> • tests • supplies 	40 56
Total		96
Agri-food	<ul style="list-style-type: none"> • plant breeding • biological control • animal vaccines • animal genetics • feed additives • food science • diagnostic tests • enzymes, yeasts 	127 9 1 48 30 4 5 95
Total		319
Aquaculture	<ul style="list-style-type: none"> • vaccines • tests • brood stock genetics • product extraction • services 	7 2 25 8 17
Total		59
Environment	<ul style="list-style-type: none"> • bioremediation 	38
All areas		812
^a Some categories like diagnostics include significant amounts of imported products for redistribution. Source: Contact International Inc., <i>Canadian Biotechnology 1996 Directory</i> , Georgetown, Ontario.		

Traditional vaccines
dominate Canadian-
produced human
health biotech

Human health is the major focus, with vaccines accounting for a high proportion of Canadian product sales. However, the current contribution of second-generation biotechnology to sales is still limited, as much of these are conventional vaccines based on killed pathogens or toxins rather than recombinant proteins. Other than vaccines and certain blood products, no biopharmaceuticals are yet manufactured in Canada, although over 80 are in the product development pipeline. Bio-pharmaceutical imports in 1995 are estimated at \$85–100 million.

Most diagnostics
imported with
Canadian firms focussed
on selected niches

The diagnostic laboratory market is composed of capital equipment such as general chemistry analyzers, disposable and reusable labware and reagents, chemicals, and test kits, used by blood banks, hospitals and private laboratories. Based on a number of surveys, the Canadian market is estimated at around \$250 million, with over 90 percent of products imported. Biotechnology-based diagnostic products (i.e. using antibodies and antigens to detect hormones, proteins, viruses and bacteria) are concentrated in the **immunodiagnostics** subsector. Among the products marketed by Canadian firms are tests for drug monitoring, cancer tumor markers, sexually transmitted diseases, autoimmune diseases, monitoring of metabolic disorders and cardiac markers. Canada also produces a wide range of infectious disease antigens used by manufacturers of immunoassay kits worldwide, as well as enzymes and reagents used in clinical chemistry.

Few genetically
engineered plant
products have reached
retail market in Canada

In **agri-food**, most revenue comes from the sale of yeast strains and lactic bacterial cultures and animal genetics (bull and dairy semen and bovine embryos). Although some 20 genetically engineered crops such as tomatoes, potatoes, canola, corn, soybeans and flax were approved for sale in Canada, with the exception of canola (1995 market introduction), soybeans, potatoes and corn (1996 market introduction), most transgenic plant products have not yet reached retail shelves.

Traditional and genetic
technologies are
growing in response
to rising aquaculture
in Canada

Aquaculture biotechnology supports Canada's \$350-million aquaculture industry with such traditional technologies as hormonally induced spawning, hormone administration to induce sex change for growth acceleration and improved food conversion, vaccine production and extraction of industrial compounds from marine organisms through physical/chemical techniques. Newer techniques include gene transfer to produce faster-growing and healthier fish, frozen storage of genetic material (cryopreservation), stock identification using DNA sequences and development of rapid tests to identify diseases. Most of the industry's sales consist of first-generation vaccines, conventional fish feed and marine-derived products and technical services for genetic improvement and environmental cleanup. In the area of embryo and gamete selection, monosex manipulation techniques are widely utilized to create faster-growing fish. Canadian researchers

have considerable expertise in triploidy (a process that inserts an extra set of chromosomes into eggs to create a sterile species with higher growth rates) and in the development of transgenic salmon with genes for superior growth. However, domestic regulations governing containment of transgenic species and the long lead time involved in breeding viable offspring with this trait have discouraged Canadian commercialization in this area. Instead, this technology is first being licensed to offshore hatcheries, which will have negative consequences for the Canadian aquaculture industry. In the area of aquatic bioprocessing (obtaining valuable compounds from marine organisms), domestic commercial activity is limited.

Besides composting and the classical applications of biology in the treatment of municipal and industrial wastewater, firms in the Canadian bioenvironmental sector are involved in **bioremediation** of hazardous wastes, with some activity in biological gas cleaning and production of microbial biosensors for detection of toxic compounds. The market is served by two types of companies: small specialized bioremediation firms who generally lack the resources to establish a local presence offshore, concentrating on projects within Canada and nearby U.S. states; and large engineering consultants and contractors who offer a wider range of cleanup options and who have a competitive advantage in accessing international markets. Bioremediation firms tend to target petrochemical companies and petroleum distribution outlets and government departments with contaminated sites, while engineering consultants target the large pulp and paper and mining industries as well as government.

Forest biotechnology activities in Canada are mainly undertaken by the federal government and focussed on research such as forest regeneration techniques, forest protection, wood preservation, pulp biobleaching, and treatment of pulp and paper mill effluent. The industry is conservative and slow to implement new technologies. Major issues facing forestry are related to sustainable development and the conservation of old growth forests. Land tenure (provinces own most forest resources) and intellectual property concerns (patents may expire before genetically improved trees are ready for harvesting) influence commercial development of biotechnology.

Although Canada is not a major player in animal vaccines and industrial enzymes, it has a few promising firms in these areas. In most other areas — including fuel, bulk chemical production, and mineral extraction — biotechnology is not competitive with current technologies.

Small domestic and large international firms target bioremediation to restore contaminated sites

Forest biotech relies on federal government funding

Biotech is not yet competitive with current technologies in many areas

Industry relies on highly skilled human resources in leading-edge technologies

Human Resources

Highly skilled scientists, engineers and managers with expertise in fields such as molecular biology, protein chemistry, immunology, computer modelling, bioprocess engineering, quality control and regulatory affairs are required to translate basic science into proprietary technology and to establish production and marketing capability.

Few firms have brought manufactured products to market or have human resources to do so

A recent study for Human Resources Development Canada by the Paget Consulting Group (*Building Long-term Capability Now: Canadian Human Resource Study in Biotechnology*, Mississauga, Ontario, May 1996) indicates that the industry currently employs some 8 000 people. Approximately 40 percent are involved in basic and applied research in areas such as gene therapy, DNA amplification, rational drug design and carbohydrate chemistry. At the other end of the technology spectrum are the industrial bioprocessing techniques of fermentation, and downstream recovery and purification. Aside from Connaught, however, most Canadian firms have not yet brought a manufactured product to market, so there is a shortage of people with bioprocessing capability and regulatory experience, and these skills must be imported. Without ready access to skilled people and the facilities in which the commercial products will ultimately be produced, successful development and production scale-up is difficult to achieve. Apotex/Cangene recently announced that its expanded Winnipeg fermentation facility, designed to meet U.S. FDA current good manufacturing practice (cGMP) requirements, will be available for contract manufacturing.

Generous government R&D tax incentives give Canadian firms important cost advantage

Policy Framework

A number of general policies are of particular importance to biotechnology firms. One of the most important is Canada's R&D tax incentives, which are generous in comparison with those available in other countries. The after-tax cost of \$1 of R&D is \$0.69 in Canada versus \$0.89 in the U.S., for example. Given the industry's dependence on R&D, this provides Canadian firms with an important competitive advantage. However, the incentive for Canadian public companies as well as foreign firms is reduced by the non-refundable nature of the credit.

Most biotech-derived substances will continue to be regulated under current Acts

In the area of regulations, Health Canada regulates bio-pharmaceutical drugs, diagnostics and novel food products and processes under the *Food and Drugs Act*. Agriculture and Agri-Food Canada is responsible for novel feeds under the *Feeds Act*, novel microbial supplements under the *Fertilizers Act*, veterinary biologics under the *Health of Animals Act* and all plants with novel traits, including trees, under the *Seeds Act*. In a practical approach supported by industry, most biotechnology-derived products will continue to be administered by existing legislation and regulatory agencies. The exception will be products not covered under other federal legislation, which will be regulated by Health Canada and Environment Canada under the *Canadian*

Environmental Protection Act (CEPA). The New Substances Notification Regulations, recently published and which came into force on September 1, 1997, establishes requirements for “new” substances (i.e. all substances not contained on The Domestic Substances List). Companies are now required to perform a pre-import or pre-manufacture notification and assessment of all new substances that are products of micro-organisms to ensure “toxic” substances are not introduced into the Canadian marketplace. Products that are subject to the regulation are those biochemicals, biopolymers and organisms not covered by other federal legislation. These include products used in applications such as bioremediation, mineral leaching and energy production.

In addition to the above policies, the federal government’s National Biotechnology Strategy (NBS) focussed specifically on this sector. Introduced in 1983 through the Ministry of State for Science and Technology, the aim of the NBS was to ensure that Canada realizes the potential of biotechnology by initially focussing R&D on certain strategic areas (human and animal health, nitrogen fixation and plant strain development, cellulose utilization and waste treatment, and metal recovery and mineral leaching), ensuring an adequate supply of highly trained personnel, encouraging research collaboration, and creating a climate conducive to investment. A National Biotechnology Advisory Committee and an Interdepartmental Committee on Biotechnology were created to monitor and support this initiative. Fruits of this policy include the establishment of a number of biotechnology networks, an increased level of biotechnology research activity in government departments and the creation of the Biotechnology Research Institute in Montreal. Work is continuing on other areas such as human resources development and speed of product commercialization. The last comprehensive review of the NBS was undertaken in 1991. A task force has been created to coordinate the development of a new strategy, the Canadian Biotechnology Strategy (CBS). The CBS, to be ready in mid-1998, will also reflect new needs to be addressed such as public acceptance of biotechnology-derived products and ethical and social issues.

2.4 Performance and Competitiveness

Performance

The biotechnology industry has grown rapidly between 1989 and 1993 (Table 4). For the broad group, revenue grew by 24 percent a year, and exports doubled. Notwithstanding this performance, Canada has a growing trade imbalance in diagnostics and bio-pharmaceuticals.

NBS set up
biotechnology
networks, higher levels
of research, and a
research institute

New CBS will be ready
by mid-1998

Revenues grew rapidly
by 24% a year

Table 4. Key Statistics for the Canadian Biotechnology Industry

	1989	1993
Employment		
Number	13 800	23 200
Share of total manufacturing (%)	0.11	0.19
Investment		
Value (\$ millions)	121	221
Share of total manufacturing (%)	0.40	0.92
Exports (\$ millions)	374	748
Imports (\$ millions)	147	430
Source: James G. Heller Inc., 1995.		

High revenues are
surpassed by higher
R&D expenses

R&D expenditures for the subgroup of 147 firms involved in “new” biotechnology increased from \$215 million in 1989 to \$332 million in 1993. More than three quarters of R&D spending went toward health care. However, the financial results of this group were poor. In 1993, only one biotechnology firm had positive net income, while Canada’s senior public biotechnology companies (all health care) experienced a combined loss of \$69 million on revenues of \$60 million.

Competitiveness

New biotechnology is based on recombinant DNA, DNA amplification, cell culture, cell fusion, rational drug design and other various disciplines of molecular biology. These offer little competitive advantage by themselves, as they are available to competent researchers around the world. Further, much of the scientific expertise in Canada resides in universities and government laboratories. There is less crossover into industry than in the U.S., as Canada does not have the same level of receptor capacity.

Firms compete on
intellectual property

Relative to most other fields, biotechnology companies do not compete on production costs, but rather on intellectual property. Without legal access to a proprietary marketable technology, commercialization cannot occur and investment capital will not be forthcoming. While a firm may be able to license the necessary technology, when it is available, the royalty load can dramatically increase product costs. Also, restrictions usually incorporated in licences with respect to product applications, territory, etc., can also reduce profitability. Firms are therefore under pressure to develop in-house capacity for innovation and new product development.

As few second-generation products have been commercialized, comparison of production costs at this time is not possible. In any event, process economics are more important for products whose patents begin to run out, for high-volume products such as insulin and industrial

enzymes and for environmental applications, where different cleanup options are evaluated in terms of costs and efficiencies.

Unlike other manufacturing sectors that strive for continuous process improvement, regulatory requirements for therapeutics make it difficult to implement any significant changes to manufacturing processes after a product has been approved for sale, because of concerns that the product may differ from that produced by the original process. A manufacturing change would precipitate a requirement for a new regulatory review, resulting in a marketing delay. Because firms are under intense pressure to get a product into clinical trials, contract manufacturing is often employed as an alternative strategy to in-house production, allowing companies to focus on their core competencies. A major problem facing Canadian bio-pharmaceutical firms is the lack of production facilities compliant with good manufacturing practices (GMP) regulations in Canada. If Canadian biotherapeutic firms are unable to develop or contract domestic manufacturing capability on acceptable terms, their competitive position could be impaired.

Research costs are lower in Canada because of generous R&D tax credits and lower labour costs. While R&D expenditures have increased significantly, Canadian firms appear to spend substantially less than their U.S. or European counterparts per employee, as indicated in Table 1. These differences may be partly due to the fact that Canadian and European firms are at an earlier stage of development, but they are troubling nonetheless. Also of concern is the strong net outflow of U.S. intellectual property to European organizations (more than 300 biotechnology deals took place between 1992 and 1995), which could enhance Europe's competitive position.

Canada has established strong capability in a number of areas, notably biomedical and agricultural research. To date, this has resulted in Canada's emergence as a leader in both canola and cattle genetics, where a number of genetically-engineered varieties have been commercialized successfully. Despite Canada's research excellence, it continues to be several years behind the U.S. in developing industrial applications and commercialization. In the Canadian agri-food sector, much of the R&D capability is located in government laboratories and universities. Most Canadian research in plant breeding is focussed on oil crops (canola, soybeans) and cereals (corn, wheat). However, this is a crowded research field, with key patents relating to herbicide and insect tolerance controlled by foreign multinationals who have not provided exclusive access of their technology to any one seed company. There are no Canadian-owned, research-based seed companies. Most of the smaller dedicated ag-bio-tech firms in North America have ceded ownership to large chemical and agricultural corporations such as Monsanto, DowElanco and Pioneer, so this sector holds little promise of growth for startup biotechnology companies. Also, it is troubled by issues different from those facing bio-pharmaceutical firms, notably lower returns on capital and a lower level of consumer acceptance.

Developers of therapeutics often contract out production to focus on core competencies

Canadian firms spend less on R&D per employee

Most agri-food R&D is conducted in government labs and universities

In aquaculture biotechnology, Canadian strengths include vaccines for fish and shellfish as well as genetic characterization to support brood stock optimization. However, most of the work is based on conventional biotechnology rather than on genetically modified organisms.

Canadian firms have a reasonably strong base of experience in soil bioremediation and in the design and construction of wastewater treatment plants, but this expertise is not strong enough to differentiate the sector from international competitors.

3 CHANGING CONDITIONS AND INDUSTRY RESPONSE

3.1 Evolving Markets

Canadian firms have begun to carve out a number of important niches. They are about to bring to market new drug therapies for certain cancers and neurodegenerative diseases, bone disease and viral infections. Although there is a great deal of research in gene therapy, most of the activity is conducted in hospitals and universities, as few companies have been established in this area. Several companies have established a presence in the immunodiagnostics area, which is the only diagnostic subsector worldwide forecasted to have strong growth rates close to 10 percent a year. However, the market is dominated by multinationals, and cost containment and cost effectiveness issues worldwide make it a difficult business in which to thrive.

Transgenic plant agricultural products came on to the Canadian market in 1995. In the animal area, genetic selection through advances in semen collection and new reproductive techniques such as embryo sexing, *in vitro* fertilization and artificial insemination are transforming animal breeding programs and providing significant market opportunities. Canada is second only to the U.S. in exports of semen and embryos as a result of this country's reputation for the health of its cattle. The major issue facing the agri-food industry is consumer acceptance. While the industry still considers the approval requirements to be demanding, the regulatory process can be said to be beneficial if it reassures consumers of the safety of products derived from ag-bio-tech.

Environmental biotechnology in Canada or elsewhere has not shown the same degree of rapid development as health care or agri-food. Unlike in these sectors, environmental applications do not result in the production of high-value products and depend on trade secrets, not patents, for intellectual property protection, so venture capital has not been as forthcoming. However, **bioremediation** of hazardous wastes is a rapidly growing market segment in Europe and the U.S. because biotechnology is often less costly and more acceptable than conventional treatments such as incineration. Most Canadian firms involved in bioremediation generally do not have technologies unique from their competitors or the resources to establish an offshore presence. The fact that the environmental business is service-oriented means that opportunities to generate international business without a local presence are limited. Other major impediments are the lack of scientifically validated accreditation criteria to confirm process efficacy and the lack of demonstration sites for long-term experimentation, technology development and process verification under actual field operating conditions. This would stimulate wider use of the technology by overcoming the "black box" nature of bioremediation.

Multinationals
dominate, but
Canadian firms hold
niche markets

Health of cattle
supports Canada's
reputation in
genetic selection

Bioremediation costs
less, treatments are
more environmentally
acceptable than
conventional means

**Aquaculture has
promising markets
for biotech**

In aquaculture biotechnology, there are promising markets for rapid pool-side diagnostic tests and second-generation fish vaccines, particularly for shrimp, in conjunction with training programs in good animal husbandry practices, so that farmers in developing countries are educated to optimize production techniques.

3.2 Financing

**Growth of venture
capital funds and TPC
ease access to financing**

Firms need substantial capital because of the research-intensive nature of biotechnology and the long time required to bring a product to market. Companies survive and grow on the success of their R&D efforts. While access to capital was traditionally regarded as a major impediment, present evidence suggests that, with the possible exception of small, early-stage companies, this problem has diminished in importance with the growth of the public and private equity markets. At one time, MDS Health Ventures was the major source of investment capital, but Canadian biotechnology companies have benefited from the emergence of a number of tax-supported venture capital funds such as the labour-sponsored Canadian Medical Discoveries Fund, whose mandate is to invest in early-stage biomedical research. In addition, the federal government's new Technology Partnerships Canada program offers financial support for innovative technologies at a near market stage of development.

**Strategic alliances are
important avenue
of support**

Strategic alliances with multinational corporations have also enabled Canadian firms to obtain needed support but, as in other countries, most alliances are with pharmaceutical firms, with resulting loss of control over manufacturing and marketing strategies.

**Access to public
equity capital increased
greatly in 1996 but
now is becoming more
costly, difficult
to obtain**

Between 1991 and 1995, investments in Canadian biotechnology amounted to \$1 billion, with private placements/venture capital accounting for 39 percent, initial public offerings 27 percent and public offerings 31 percent. Human health care accounted for 88 percent of the investment, followed by agriculture at 9 percent. In 1996, as a result of the strong public equity market, the industry raised over \$1 billion, but the window of opportunity has narrowed so that equity capital now appears to be more costly and more difficult to obtain. As in previous years, most of this capital infusion is concentrated in health care.

**Earnings on stocks may
be long time in coming**

Biotechnology stocks are volatile and are not valued as most other issues. Until a biotech company starts selling a viable product, its stock price is dependent on its research results. With expectations of earnings in the distant future, more subjective measures are used, such as how far the firm is in its clinical trial program, the clinical results to date and partnerships with large pharmaceutical companies, which are an indication of the viability of the emerging technology.

Disappointing clinical results for one company may dampen investor confidence in others. Canada has only a handful of analysts and investors with expertise and interest in biotechnology, so conferences and other networking activities are important in linking investors and entrepreneurs. The more established publicly traded firms do not have as severe a problem, but it is important for them to keep the U.S. investment community aware of Canadian technical developments. Because of past clinical failures, investors now look for firms with more than one promising drug in trials and are particularly attracted to those companies that have a platform technology that can be used to develop a range of products.

3.3 Investment

A strong research infrastructure base, quality of technical personnel and overall cost per researcher are the most important factors influencing location of R&D investment. Although strong patent protection is also often cited as being just as important, it has always been difficult to determine precisely the relationship between intellectual property and investment. A study published by the World Bank in 1993 (Edwin Mansfield, *Intellectual Property Protection, Foreign Direct Investment and Technology Transfer*, Discussion Paper 19, International Finance Corp., Washington, D.C.) indicates that a country's intellectual property protection affects the type of investment in question (e.g. sales and distribution, rudimentary assembly/packaging, complete manufacture, or R&D facilities). Many of the firms studied tended to regard strong intellectual property protection as being more important in decisions regarding transfer of technology than investment in manufacturing facilities.

The *Patent Act Amendment Act, 1992* (commonly referred to as Bill C-91), which eliminated Canada's compulsory licensing system for drug patents and established exceptions to patent infringement for the purposes of regulatory approval, has encouraged multinational pharmaceutical companies to increase their Canadian R&D investment. The Patented Medicine Prices Review Board (Newsletter, Vol. 1, Issue No. 1, July 1997) reports that R&D as a share of industry sales increased to 12.3 percent in 1996 from 6.5 percent in 1988. This is well in excess of the commitment to reach and maintain an average R&D-to-sales ratio of 10 percent that was undertaken by brand-name pharmaceutical companies following the 1993 cessation of compulsory licensing. However, much of the research is conducted at universities and teaching hospitals and could be considered footloose. Of the \$665 million spent on R&D, approximately 78 percent went toward preclinical and clinical trials and drug regulatory submissions, while basic research accounted for 22 percent of the total. In addition to the stimulus from Bill C-91, R&D investment has been encouraged by the quality of Canada's research, research tax advantages and capability in conducting clinical trials.

**Biotech investors
shop warily**

**Intellectual property
protection has strong
influence on type of
investment decisions**

**Canadian R&D
investment nearly
doubles with cessation
of compulsory licensing**

Level of government
support often affects
location decisions

Once a firm has narrowed its choice to a handful of sites with similar advantages, government incentives such as attractive tax credits, low interest loans, grants and land and facility offerings can be crucial. Bio-Intermediar, for example, located its North American operations in Montreal because of substantial government support; another important factor was the presence of the National Research Council's Biotechnology Research Institute, around which a cluster of bio-pharmaceutical firms had formed, which was a source of potential customers for this Netherlands-based firm.

Sales in non-U.S.
markets can finance
costs of meeting U.S.
regulatory compliance

Manufacturing outside the jurisdiction of the U.S. FDA is another major commercialization strategy followed by both U.S. and foreign companies. This allows them to enter significant non-U.S. markets at a lower regulatory cost, thereby generating revenues to ultimately afford the burden of proof required for the U.S.

Federal investment
strategy seeks to make
Canada location of
choice for NAFTA
investors

Life sciences including bio-industries are a target sector under the new federal investment strategy that seeks to make Canada the NAFTA location of choice for new investment and expansion of existing investment. The general thrust of the investment strategy is to help Canadian small and medium-sized enterprises achieve beneficial strategic alliances, working with Canadian subsidiaries of multinationals to increase research partnerships and, where appropriate, production.

Skill shortages may
leave new jobs created
unfilled . . .

Shortages of qualified personnel are expected over the next five years as companies mature and move from early-stage research to commercial production. The Paget study cited above predicts that industry growth will create 4 000 new jobs by the year 2000: of this number, 1 300 will be in research, technical and support activities, 2 000 will be in commercialization and 700 will be in management. Government regulatory agencies also will require additional staff to handle the growing demand for new product approval.

. . . especially in special-
ized research areas

Universities and community colleges should be able to meet the demand for scientists and technicians with general skills. Shortfalls are expected in specialized research areas such as peptide chemistry, gene therapy and bioinformatics plus production scale-up, formulation, regulatory affairs and international business management. The study recommends a number of solutions: the strategic use of immigration to acquire needed specialists, a priority list of occupations with "search waived" status and simplification of the immigration process including work permit policies for spouses, development of a regionally focussed training strategy to pool the resources of firms in regional biotech clusters, and the creation of a Biotechnology Sectoral Human Resource Council to act on the study's recommendations.

3.4 Human Resources

3.5 Trade

For Canadian firms in the health care sector, trade prospects will be greatly influenced by whether they can meet stringent U.S. FDA requirements. Agri-food products based on biotechnology do not face the same regulatory difficulties. However, this is not the case in Europe and Japan, where guidelines for the introduction of recombinant agri-food products are under development.

3.6 Consumer Concerns

Consumers are increasingly influenced by broader moral and ethical concerns related to the use and future application of biotechnology, such as privacy related to genetic testing. Consumer awareness of biotechnology is low and is a particular challenge in agri-food. Questions have been raised about the merits and risks of genetically engineered food over conventional products. Some people believe there are no commonly accepted risk assessment protocols or testing guidelines, as there are for human health products. Others believe that while manufacturers may reap substantial economic benefits if their product succeeds, it is likely that the far larger costs of any negative environmental or human health impact will be borne by society.

Monsanto's recombinant bovine somatotropin (rBST), a hormone associated with enhanced milk production, has met stiff consumer resistance in many markets because of public fears about the consequences of hormones in milk. The continuing scientific dispute whether rBST increases the potential for mastitis (udder infection) also does not inspire confidence. Similarly, there are concerns that the advantageous traits in transgenic plants (e.g. herbicide tolerance) will be transferred to wild, weedy relatives by cross-pollination and that their widespread release may have potential long-term ecological effects that cannot be predicted from short-term, small-scale trials. Crops engineered with *Bacillus thuringiensis* (Bt) genes to produce their own supply of this natural toxin may result in the evolution of Bt resistance among pests, making existing Bt foliar spray products less effective. In many U.S. southern states, fields of Bt-engineered cotton have succumbed to an unusually severe attack of the cotton bollworm, necessitating the use of conventional chemical spraying. The U.S. Environmental Protection Agency (EPA) recently restricted sales of a new Bt-producing corn to states that do not produce cotton because several insect pests migrate between the two plants. This restriction is currently being appealed. The U.S.-based Union of Concerned Scientists has asked the EPA to suspend Bt cotton sales. Transgenic fish escaping into the wild could affect the gene pool of wild stocks, affecting their ocean survival rates, larger appetites, behavior patterns and resistance to parasites and pathogens. Whether such fish can survive in the wild remains unclear. Ongoing research is needed to assess the validity of these concerns.

Many consumers are unaware of risk assessment procedures for genetically engineered foods

Transgenic fish may pose problems for other species

**Informed consumer
choice relies on
full information,
including labelling**

Consumers have expressed a desire for more information on products and the ability to exercise choice in the marketplace. Mandatory labelling of new food products that result from genetic engineering is a major subject of public debate, but the added cost and complexity of segregating biotech food products during shipping, storage, processing and packaging would preclude such products from achieving any significant market share. Further, enforcing labelling rules would be difficult, as no tests have yet been commercialized that can confirm whether a food is genetically engineered or not. Communication to consumers on the effectiveness of Canada's regulatory system could address the above concerns and build confidence in biotechnology-derived products. Further study can help identify how consumer confidence can be raised and the type of information needed to meet consumer needs.

3.7 Regulations

**Regulatory approval
times affect registration
costs and speed
to market**

Canadian regulatory requirements for health care products are similar to those in the U.S. One major difference is that Canada, unlike the U.S., has allowed exports of medical devices prior to their Canadian regulatory approval. However, this advantage to Canadian industry has been reduced as a result of recent policy changes proposed by the U.S. FDA. In the area of approval turnaround time, Canada is significantly faster than the U.S. for diagnostics but is sometimes slower for new biologics because of lower regulatory resources. The Pharmaceutical Manufacturers Association of Canada in its 1996–97 annual review states that the approval time for new drug submissions (separate figures were not available for biologics) amounted to 682 days in Canada, compared with 576 days in the U.S. and 480 days in the U.K. To expedite its drug review process, the U.S. FDA's cost recovery fees raised through user charges for drug submissions are being employed to hire additional reviewers. Health Canada's plan to implement similar user fees is of concern to Canadian industry. Companies believe most of the funds raised should go toward improving regulatory efficiency; otherwise it will be viewed as an additional tax burden and could result in the later introduction of new products in Canada than in other countries.

For agri-food products, the U.S. has less restrictive regulatory hurdles regarding field trials of transgenic plants or to the commercial introduction of ag-bio-tech products. Also, the speed of registration for veterinary biologics, biological pesticides and microbial supplements has usually been faster in the U.S., but the gap has narrowed.

A benchmarking study comparing the time frame and costs required to achieve regulatory compliance for health and ag-bio-tech products in various jurisdictions may be useful, as it could quantify Canada's advantages in attracting investment or highlight areas where improvements are warranted.

Current commercial applications of bioremediation are based on the use of naturally occurring micro-organisms. The use of genetically engineered organisms has been restricted in all countries because of concerns related to the effects of their release. The CEPA New Substances Notification Regulations for Microorganisms may involve cost increases for Canadian companies undertaking *ex situ* bioremediation work:

- The CEPA regulations cover the importation and production of both genetically modified and naturally occurring organisms. (Corresponding U.S. and European regulation do not apply to natural organisms.)
- “Manufacture” is broadly defined, imposing reporting requirements on firms that promote the growth of natural micro-organisms by removing them, or the soil containing them, from their natural environment.
- Under the CEPA New Substances Notification Regulations for Microorganisms, Canada has been divided into a number of distinct ecozones whereas, under corresponding U.S. EPA regulations, the continental U.S. is considered as one ecozone. This could place Canadian environmental firms at a disadvantage, because separate evidence would be required for each site deemed ecologically distinct.

It is not yet clear how the provincial authorities, who have responsibility for use rather than importation and manufacture *per se*, will choose to regulate bioremediation applications. A significant advantage of the CEPA regulations is that risk assessments of all new bioremediation products subject to them will be consistent, avoiding the possibility of different standards in different parts of the country. If provincial and municipal jurisdictions choose to “piggyback” their safety assessments on the results of the CEPA process, the costs to companies could be minimized. Assurance of a sound and consistent safety assessment process will promote a sustainable industry.

Comparison of registration times and costs could attract investment

CEPA regulations seek increased safety but may increase compliance costs

CEPA will ensure consistent risk assessment of new products

New technologies
transform drug
discovery research

Novel drug technologies
under development
include nucleic acid-
based therapeutics,
glycobiology, transgenic
plants and animals

Labs consolidate
testing through
automated assays

Nucleic acid amplifica-
tion technologies
increase accuracy of
immunoassay tests

3.8 Technology

In the therapeutic area, a number of new technologies are coming together to transform drug discovery research: genomics (identifying genes involved in a disease and then designing drugs that interact with the gene's processes or their receptors through rational drug design), combinatorial chemistry (rapid synthesis of thousands of compounds constructed from combinations of smaller molecular units such as sugars, amino acids and nucleotides), bioinformatics (use of computers to acquire, store, analyze and manipulate vast amounts of genetic data), and high throughput screening (robotics to automate sample preparation and assay detection systems).

A number of novel technologies under development are a radical shift away from protein-based bio-pharmaceuticals. Nucleic acid-based therapeutics, which focus on blocking gene expression through a number of different mechanisms (antisense, triplex, ribozyme and transcription factor decoy), attempt therapeutic intervention at an earlier stage in the molecular pathway of disease than protein-based therapies. Signal transduction therapy (drugs targeting chemical signals within cells) may rival gene therapy in medical significance. Glycobiology (designing medicines based on carbohydrate/oligosaccharide chemistry) has the potential to create a far larger number of therapeutic compounds than protein chemistry. On the production side, the older protein expression systems based on *Escherichia coli* or yeast may be replaced by insect cells or plant cells for niche applications. Finally, transgenic plants and animals for the manufacture of bio-pharmaceutical proteins represent radically different methods compared with fermentation and mammalian cell culture.

Immunoassays have not kept pace with the demand for automation. Diagnostic tests are usually marketed in a self-contained package or kit consisting of reagent vials, reagent-impregnated strips or slides, test tubes, micro-titre trays, etc., requiring a complex series of reagent additions and considerable liquid handling. The market is moving toward a higher degree of automation as laboratories consolidate their testing in favour of new chemiluminescent and fluorescent-based random access systems that can run an increased number of assays. Other immunoassay technologies in the development stage include new immunosensors, new detection labels and methods that don't require the complex separation, washing and reagent additions of current systems, and micro array assays using silicon chips.

Immunoassay tests based on antibody/antigen reactions are the most common method used for infectious disease testing but do not hone in on the pathogen directly. They are difficult to use with certain types of specimens and are subject to false positives/negatives. Nucleic acid probe tests provide a direct means of detecting nucleic acid sequences and thus allow detection of the disease at the genetic level. Because the concentration of nucleic acid in a sample is

extremely small, at least 20 different nucleic acid amplification technologies have been developed. The standard is polymerase chain reaction (PCR) but it is not available to most companies developing commercial human diagnostic tests due to licence restrictions. Much of the current assay development is focussed on a narrow range of infectious diseases such as gonorrhea, tuberculosis and human immune-deficiency virus (HIV), resulting in an industry and technology shake-out. Also, commercialization has been slow because existing procedures are expensive, labour-intensive and complex. Widespread clinical use will require adoption of the technologies to automated processes in formats that allow high throughput. (Since the sale of Gangene's amplification technology to Organon Technika in 1995, there are no Canadian firms in this field.)

DNA microchips that use silicon chips containing a high-density array of DNA fragments to capture and/or amplify specific gene sequences have the potential to revolutionize diagnostic testing. Diagnostics containing DNA chips are potentially less expensive, easier to use and faster than those that rely on DNA amplification technology, enabling technicians to generate real time results in minutes, making them suitable for point-of-care testing.

Most genetic testing is performed by researchers or by specialty and reference laboratories that develop their own tests. Despite progress with the Human Genome Project and identification of specific genes associated with certain diseases, few commercial FDA approved tests are available because most genes and genetic mutations associated with diseases have not yet been identified.

The agriculture realm is dependent on a broad spectrum of technologies to create transgenic plants. The following are some of the most important ones:

- Transformation technologies necessary to insert the gene of interest into plant cells. The soil bacterium *Agrobacterium tumefaciens* is commonly used as a vector. Vectorless methods of gene transfer include electrical stimulation and chemicals such as polyethylene glycol (both make the plant cells leaky so that the genetic material can flow in), and the biolistics gene gun (which shoots high-velocity microprojectiles coated with DNA into the plant).
- Markers (e.g. kanamycin) to identify the transformed cells. Cells containing the kanamycin resistance gene will grow in a culture medium containing high levels of that antibiotic while untransformed cells will not grow.
- Promoters used to control when and where in the organism the gene is turned on (e.g. it is desirable to direct the expression of insect tolerance genes only to tissues eaten by insects, such as leaves). The most commonly used promoter is derived from the cauliflower mosaic virus. Isolation of promoters with varying specificities of expression (e.g. that respond to light, heat and wounds, and that show tissue specificity for seeds, pollen, root nodules and tubers) are being identified.

DNA microchips may revolutionize testing through lower costs, easier use and faster results

Commercial genetic tests are not yet available for most diseases

Transgenic plant creations rely on spectrum of proprietary technologies

- Gene silencing technologies (antisense, “Transwitch”) needed to suppress or inactivate selected genes from being expressed (e.g. to prevent softening in tomatoes).
- Trait-specific genes that control characteristics such as herbicide tolerance or insect resistance.

However, all commercially interesting transformation methods as well as many commonly used promoters and markers are proprietary, owned by multinationals who license these technologies to seed growers around the world.

3.9 Patents

Litigation is
important strategy
to protect intellectual
property rights

The biotechnology industry worldwide has been characterized by significant litigation involving intellectual property rights. Because patents are a company’s most important asset and a single “home run” has a huge profitable upside, firms have a strong interest in maintaining strong intellectual property protection, often employing litigation as a strategy to gain or preserve a competitive advantage. Universities and public research institutions have also become more aware of the value of patents and are more active in seeking and protecting their intellectual property. Disputes are more common than in other fields because biotechnology is a relatively new and complex area of activity, with policy and precedents still being developed. This takes money and more importantly time, since product life cycles are not long. Canadian firms generally do not have the resources to initiate court proceedings or protect their own intellectual property from challenges. This is one of the reasons why early partnering with a deep-pocketed ally is pursued.

Claims for patent
protection may overlap,
create uncertainty,
lead to dispute

A large number of technologies are used in developing a genetically engineered product, which could affect a company’s ability to compete. Any firm needing access to these technologies must choose the patentees from which to license, if a licence is available. The ownership of certain key technologies may also be uncertain because of overlapping claims. A number of broad blocking patents issued in the U.S. and Europe have also led to disputes, such as Agracetus’s broad patent covering genetically engineered soybean or Gene Therapy’s sweeping patent for all methods of *ex vivo* human gene therapy.

Backlogs in issuing
patents can set
back R&D

Delays in obtaining biotechnological patents are a worldwide phenomenon. This is due to the pioneer nature and complexity of the subject matter and the breadth in the scope of protection being sought by applicants, often leading to long prosecutions to ensure the claims are properly supported. A backlog causes difficulties for those companies seeking to confirm that they do not infringe on competing rights; otherwise their research could be set back several years if another is deemed to have priority. Complications also arise when the coverage claimed in an application is significantly reduced before the patent is issued. The Canadian Intellectual Property Office (CIPO)

currently has nine biotechnology examiners and plans to recruit two additional people in this field to reduce its backlog. It has also initiated conflict proceedings in applications filed prior to October 1989 claiming overlapping subject matter.

The industry has also identified uncertainty regarding the protection available to higher life forms as a problem. One of the most difficult questions raised by biotechnology is whether it is ethically and legally appropriate to extend patent protection to genetic material and higher life forms such as plants and animals. A related issue is the ownership of commercially useful biological materials collected in developing countries for potential exploitation (such as drugs developed from tropical forest plant species). The U.S. granted the first patent on a genetically engineered animal, the Harvard onco-mouse, in 1988. Other animals are now being genetically modified to secrete high-value pharmaceuticals in their milk, and similar work is being undertaken to develop plants that carry therapeutic proteins. Aside from the moral issue, opponents fear that such patents could impede basic research, as researchers will be subject to royalties, agricultural input costs will increase, and entire agricultural markets will be closed to competition. Firms argue that funds would not be invested in such projects without the availability of patent protection to guarantee profitability and that research and commercialization are more likely to take place in jurisdictions with a more favourable regulatory climate. Claims about economic losses and benefits are difficult to prove and merit more careful examination. Industry Canada is currently assessing the role of intellectual property policy in protecting Canada's strategic interests.

The Royal Commission on New Reproductive Technologies opposed patents on human sperm, eggs, zygotes, embryos and fetuses. The Canadian Intellectual Property Office permits claims to micro-organisms (i.e. algae, bacteria, fungi, protozoa and viruses) and cell lines but refuses protection for multicellular life forms. The decision by the Commissioner of Patents to reject several claims for the Harvard onco-mouse has recently been appealed to the courts, but it could take several years for this particular issue to be resolved. The WTO and the NAFTA do not currently require Canada to patent higher life forms, but Canada may be subject to pressure from the U.S. on this matter. Canada must develop a policy on this issue for the WTO by January 1, 1999.

Methods of medical treatment are excluded from patent protection in Canada, Europe and many other jurisdictions (because they are regarded as inventions not susceptible to industrial applicability), but are patentable in the U.S. Gene therapies, assuming the treated cells are returned to the host, are considered to be methods of medical treatment and therefore are not patentable in Canada. However, processes to modify the cells outside the body are patentable. Canadian access to gene therapy will depend on the ability to license the relevant process technology (see Annex D — *Patent Issues* for an overview on patentability issues in the U.S. and Europe).

**U.S. grants patents
on higher life forms**

**CIPO refuses patent
claims on multicellular
life forms**

**Treatment methods
are patentable in
U.S. but not in
Canada, Europe . . .
. . . could affect
gene therapy**

Environmental impacts
of biotech may be
beneficial where
they reduce reliance
on traditional
chemicals for pest
and weed control . . .

. . . may extend
growing season, ease
pressure on resources
and boost productivity

3.10 Sustainable Development

Fears that some unintended environmental impacts may result from the use of biotechnology (see above Section 3.6 — *Consumer Concerns*) must be examined within a framework that gives recognition to the potentially important contribution of biotechnology to sustainable development by providing new approaches for understanding and managing the environment. New insect- and disease-resistant plant varieties will allow farmers to reduce their reliance on chemical pesticides and herbicides and improve yields, thereby reducing pressures to bring forests and wilderness under cultivation. The nutritional and processing qualities of crops can be improved. New enzymes can be added to animal feed to increase dietary material while reducing the nutrient content of their waste. New biological treatment processes can reduce environmental hazards and increase the availability of potable water.

For countries in northern climates, biotechnology can improve the cold tolerance of crops and thus extend the growing season. It can also play an especially important role in addressing the needs of developing countries by helping to alleviate global pressures on agricultural and natural resources. The industry can meet the needs of nations such as Pakistan, India and the Philippines for crops with greater salt tolerance and of African countries for drought-resistant crops. Biotechnology can boost the productivity of global fish farming, which will need to contend with dramatically increasing demands in coming decades to meet a growing population and offset dwindling wild fish landings.

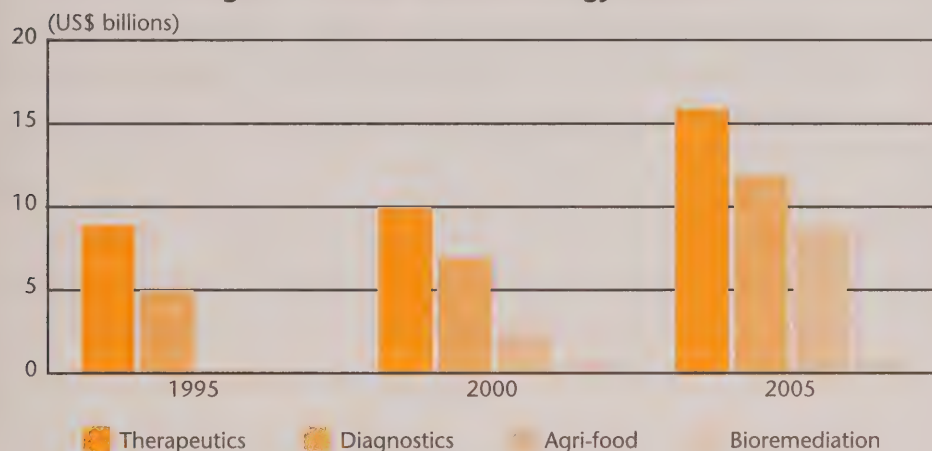
4 GROWTH PROSPECTS FOR THE INDUSTRY

4.1 Demand Outlook

Worldwide sales of biotechnology products/services are expected to increase from their current level of about US\$15 billion to US\$38 billion by 2005. The strongest growth is projected for the agri-food sector (Figure 2). In this as in other market sectors, the most rapid period of growth is expected to occur after the year 2000.

Worldwide sales are expected to more than double by 2005

Figure 2. Global Biotechnology Market



Source: Based on data from Decision Resources Inc.

For **bio-pharmaceuticals**, sales are expected to grow at only 3 percent a year for the rest of the decade, considerably less than the 10-percent-a-year growth rate this segment enjoyed during the early 1990s. There are fewer than 20 biotechnology-based drugs on the market, six of which account for 80 percent of sales. Although about 300 biotherapeutics are in various stages of clinical development worldwide, accounting for at least 30 percent of all new drugs in the pipeline, few blockbuster drugs are on the immediate horizon. Pressure from governments and insurance payers to keep prices of health care products low will be a major negative impact on market growth around the world. Some analysts contend that bio-pharmaceuticals already on the market, including new approved indications for these drugs, will still comprise the majority of revenue by the middle of the next decade. The major corporate successes are U.S. firms such as Amgen, Chiron, Biogen and Genentech. Hundreds of other firms have as yet failed to produce new drugs with meaningful commercial potential and may end up as little more than contract R&D houses.

Bio-pharmaceutical sales will slow, with fewer major drugs near market . . .

. . . prospects are uncertain for Canadian firms

Diagnostic tests involving antibody/antigen reactions or DNA technology are faster, more sensitive and easier to use than the time-worn procedures of microscopy, culturing of micro-organisms and chemical dyes for the histological staining of cells and tissues. The biotechnology segment of the

Biotech-based
diagnostic tests are
faster, more sensitive,
easier to use, with
yearly sales of US\$5B
growing by 10–15%

in vitro diagnostic market is estimated at around US\$5 billion and is expected to grow at around 10 percent a year over the next five years. In certain areas (e.g. tumor markers, infectious diseases, cardiac markers, autoimmunity tests, genetic disorders), sales are projected to grow by around 15 percent a year. Principal factors driving market growth are conversion from low-priced manual methods to higher-priced automated systems, the introduction of new diagnostic marker assays and the recent U.S. FDA ruling that premarket applications may not be required for tumor markers currently in commercial distribution and used for monitoring only, which could speed the market introduction of some tests. The industry is dominated by large multinationals who market automated systems. One of the critical success factors is the size of a company's installed base, as this not only drives profitable reagent sales but also serves as a barrier to competition. Without a unique product, prospects are not encouraging for new entrants or small players such as those found in Canada, as it is an extremely difficult industry in which to compete and thrive. Even with an innovative product, commercial success will depend on a firm's ability either to market low-volume niche products, which are not of interest to multinationals, or to form alliances with these major producers for products that can work on automated systems. The fundamental restructuring of health care delivery such as price pressures and reimbursement cuts, which is occurring on an international level, is exerting a negative impact on the whole diagnostic market. To be successful, tests will need to be novel and cost-competitive, clinically relevant, reimbursable and capable of being run by lower-skilled technicians.

Details underlying the strong projected growth in **agri-food** biotechnology are provided in Table 5.

Table 5. Estimates of World Penetration of Recombinant Products in Agri-food

Product	1995	2000	2005	Penetration by 2005
	(US\$ millions)			
Veterinary drugs	100	700	2 000	> 10%
Veterinary vaccines	50	500	3 000	50%
Veterinary diagnostics	100	200	300	100%
Animal breeding stock	—	—	20	very small
Drugs from transgenic animals	—	—	?	not yet proven
Microbial pesticides	5	10	100	< 1%
Microbial inoculants	—	5	20	fraction of small market
Transgenic seed	10	700	2 000	substantial
Transgenic produce	15	100	500	5–10%
Horticulture	—	5	10	niche products, very small
Plant diagnostics	100	200	500	100%
Animal feed	20	100	500	10% of total feed additives
Chemicals from transgenic plants	—	20	100	unknown
Total	400	2 540	9 050	

Source: Decision Resources, *Biotechnology in Agriculture*, September 1995.

Canadian export opportunities are most promising in the short term for canola and potatoes. Canola genetically engineered for herbicide tolerance and superior oil qualities will be available for export in 1996–97 and is expected to capture a share of Canada's billion-dollar export market of the conventional variety. Potatoes are Canada's most valuable vegetable crop, with a farm gate value of over \$500 million; 70 percent are exported. Genetically engineered potatoes (for insect resistance against the Colorado potato beetle) will also be available for export in 1996–97. Research is under way on developing improved varieties with disease resistance and on others that will absorb less oil when cooked. Over the long term, wheat and barley have the brightest prospects. Except for canola, exports of transgenic seed are insignificant, as international developers of herbicide and insect tolerance have not provided exclusive access to their technology to any one seed company; instead they issue seed growers in the major agricultural markets a licence for their technology incorporating agronomic traits developed for local soil, climate and pest conditions.

Canada supplies about 30 percent of dairy cattle genetics to the world, exporting live cattle, embryos and bull semen to 30 countries. South and Central America hold the greatest potential because of the introduction of crossbreeding programs in those regions using Canadian-bred sires for the production of high-yielding dairy herds. The U.K. is another key opportunity as a result of the bovine spongiform encephalopathy (BSE) scare and that government's decision to cull a large number of cattle.

Export opportunities in other agri-food markets are likely to be much more limited. Although Canadian exports of live animals exceed \$1 billion a year, the development of new commercial breeding stock with improved characteristics such as growth rate and body composition via genetic engineering is not likely for many years because of technical and public safety issues. As well, genetic selection will compete against established techniques such as improvements in animal nutrition, selective breeding, administration of hormones and sale of embryos.

One of the successful applications of biotechnology is likely to lead to reductions in production costs per unit of output, such as increased crop yields or improved livestock feed conversion efficiency. The increase in productivity in turn will increase the international competitive position of the Canadian agri-food sector. The downside is that, as in past agricultural innovations, an increase in supply will result in a corresponding pressure on prices. Unless Canadian producers keep pace with their competitors in the adoption of biotechnology, profitability and market share will decline, because late adopters will be faced with lower product prices.

Canola, potatoes hold most promising crop export potential in the short term . . .

. . . animal products include cattle embryos and semen . . .

. . . with limited opportunities for other products due to safety issues

Canadian benefits of ag-bio-tech are expected to emphasize commodity supply productivity as well as new value-added products

Aquaculture biotech is
still very much in
formative stage

Other applications of biotechnology in agriculture could lead to higher value products such as improved oils (lower saturates) with enhanced health benefits or even products with other industrial (non-food) uses such as pharmaceuticals. These latter applications may be more attractive, as they do not face the same ceiling price constraints of traditional commodity crops.

Aquaculture currently accounts for about 20 percent of worldwide fish harvesting, with Asia representing 85 percent of production, Europe 8 percent and North America 3 percent. China, Japan and Taiwan lead in the greatest dollar value of farmed marine products. For farmed shrimp, Thailand, China, Indonesia (which is overtaking China), Ecuador and India are the world leaders. Norway and Scotland are the major producers of farmed salmon, followed by North America, Chile and Japan. However, the development of second-generation biotechnology pertaining to aquaculture and marine species is still very much in the formative stage. Scientific research on fish pathogens, for example, is still in its infancy compared with that on humans and animals. There is only a limited number of vaccines on the market, largely to combat bacterial infections but none is yet available for viral pathogens. Although many bioactive substances from the marine environment already have been isolated and characterized (for example, the compound manoalide, which is extracted from a Pacific sponge for investigation as a potential anti-inflammatory agent), few pharmaceuticals have yet been commercialized. Many of these compounds are very large complex molecules, making production difficult. In the area of brood stock development, use of conventional and reproductive hormones in feed as well as monosex manipulation are widely utilized to create faster-growing fish. There has been considerable Canadian research on developing transgenic fish, but it will take years for successive generations of salmon to pass on their genes to their offspring and for these genetically engineered species to overcome regulatory obstacles and gain wide consumer acceptance.

Strong growth
is expected for
bioremediation,
with Canadian firms
showing strengths in
resource processing

The international market for **bioremediation** is estimated at US\$400 million and is expected to double by the end of the decade. The U.S. and the EU account for about 55 percent and 35 percent of the market, respectively, with the EU expected to match the U.S. within five years. In North America, bioremediation represents no more than 2 percent of the total remediation market, compared with 8 percent in Europe. Land sales and public complaints, underpinned by the regulatory framework, generate most remediation demand. Canadian firms have a reasonably strong base of experience in soil bioremediation, targeting mainly government agencies, petrochemical plants and petroleum distributors. However, commercial acceptance has been inhibited by the “black box” nature of bioremediation and time frames for achieving desired results, coupled with varying provincial approval standards across Canada. There is a dearth of basic scientific knowledge about organisms. Before bioremediation’s commercial potential can be realized, further research is required on new target contaminants, bioprocess engineering and control, selection and characterization of new naturally occurring organisms with improved

degradation capabilities and development of site diagnosis and monitoring systems. Improved predictive and process validation capabilities and access to field demonstration sites would help stimulate wider use of bioremediation. Unlike in other biotechnology sectors, strategic R&D alliances do not play a significant role and, when alliances are formed, they are most frequently short-term and project-specific. The greatest need is to partner with small and medium-sized environmental engineering firms that are lacking in-house biological expertise but are aware of upcoming remediation projects.

Application of biotechnology in the production of **fuels** and bulk **chemicals** is not financially or technically competitive with current methods and the low price of oil. The most successful application has been the production of industrial enzymes through fermentation.

The world market for industrial enzymes is estimated at US\$1.4 billion and is expected to grow by 5 percent a year over the next five years to reach US\$1.8 billion by the year 2000. Enzymes are used in a variety of industries: detergents, starch, textiles, brewery and wine, sugar, fats and oils, and pulp and paper. The major applications are detergents (40 percent), food (35 percent) and textiles (14 percent). Currently, about 50 percent of enzymes are produced via genetic engineering, and this percentage is expected to increase. R&D efforts are targeted at improving functional characteristics such as heat resistance and stability in harsh solvents, finding novel applications for the existing range of industrial enzymes and finding new enzymes for new applications. Major producers are multinationals located in Europe and Japan. Novo Nordisk of Denmark is the world's largest supplier, holding about 50 percent of the market. The European Commission has focussed on bio-enzyme R&D to maintain the competitiveness of its industry. The capital costs, R&D, marketing infrastructure and technical sales required to support the global nature of the industry pose extremely high hurdles for any new entrant.

Naturally occurring micro-organisms have been used for **mineral leaching** and metal concentration processes such as for gold and uranium but commercial activity has been restricted to low-grade deposits or tailings not amenable to conventional cyanide leaching. As long as metals are plentiful and easily mined, no economic advantage is realized by microbiological mining. Other applications that are more commercially viable include prevention of acid mine drainage and treating mining effluents. Canada has considerable research strengths in biohydrometallurgy and related environmental applications through CANMET but, because of the economic aspects of mineral production, commercial applications are at the early stage of development and implementation.

**Biotech enzymes find
uses in detergents,
food and textiles . . .**

**. . . not very economic
in mining . . .**

... used to address
environmental
concerns in pulp
and paper

Environmental concerns are causing **pulp and paper** manufacturers to explore the use of enzymes and bacteria as alternatives to conventional chemicals: agrobacterium to reduce the concentration of halo-alcohol by-products in paper treatment polymers, xylanases in biological bleaching of pulp to reduce the use of chlorine, lipases and cellulases to remove inks and toners from recycled paper, and biological prevention of slime formation in paper making machines. However, biotechnology's role in the pulp and paper sector is still limited: enzyme costs are often too high compared with conventional chemicals such as biocides; the relatively small market size for many of the applications does not justify the development and manufacture of unique enzymes; and most importantly there are major problems in transferring inventions to industry due to the conservative nature of the sector and the inability to arrange mill trials.

Most promising
application is forest
regeneration

Biotechnology is also playing a minimal role in the **forestry** sector because of production economics. In the wood products area, commercial opportunities for an enzyme or bacterium that will inhibit sapstain fungi to prevent staining of lumber are limited because of small market size. The most promising application of biotechnology is in forest regeneration using somatic embryogenesis, as Canadian researchers are among the world leaders in this area. However, because most forest lands are owned by the Crown, there is little commercial incentive for industry to invest in new technology.

4.2 Key Industry Strengths

Canadian human bio-
tech strengths are medi-
cine, vaccines, providing
clinical trials ...

Canada has strengths in certain fields of research such as medical genetics, cancer and cardiovascular disease and particular areas of product development, notably vaccines. In medicine, Canada benefits from research facilities such as the University of Toronto and its affiliated teaching hospitals, the largest medical faculty in North America. On the services side, a related Canadian strength is in providing clinical trials on behalf of Canadian, U.S. and overseas firms to test the safety and effectiveness of new drugs and in performing regulatory work for submissions to the U.S. FDA.

... with expertise also
in commercial agri-food
and horticulture

Canada also has a strong base in agricultural biotechnology as a result of research conducted by the universities of Guelph and Saskatchewan, the National Research Council's Plant Biotechnology Institute and Agriculture and Agri-Food Canada. Competitive strengths are in animal husbandry, micro propagation/tissue culturing and plant breeding, the latter enabling

western Canada in particular to attract a growing number of plant breeders with strong international links. Canada is also a world leader in the development of somatic embryogenesis for propagation of conifers and flowers, aquaculture vaccines and brood stock optimization as well as in the development and production of yeast strains.

4.3 Current and Anticipated Challenges and Issues

In Canada, few products have been commercialized, and the majority of firms are small. University research results are commonly licensed cheaply to foreign multinationals, since few domestic companies have the technical and marketing resources to gather market intelligence, fund international patent costs and exploit new technologies.

Patient and knowledgeable risk capital is required because of the long time it takes to bring a new technology to market. While capital has become more accessible in recent years, financing remains a challenge for early-stage companies, particularly in areas other than human health.

Shortages of skilled labour are expected to arise in certain areas such as bioprocess engineering, regulatory affairs and international business development, which could place Canada at a competitive disadvantage. Canada's tax structure and lower wage levels makes foreign recruitment difficult and also encourages an exodus of key Canadians.

Another major challenge is ensuring that Canada's regulatory system is efficient and responsive to the concerns of both producers and consumers and remains competitive and in harmony with other jurisdictions.

There is a lack of major domestic suppliers of industrial enzymes or of genetically engineered food ingredients, as well as veterinary vaccines, to take advantage of growing market opportunities.

Canada has limited U.S. FDA-compliant manufacturing facilities for the production of bio-pharmaceuticals, forcing firms to subcontract production in the U.S. or offshore.

Canadian firms are small, with few commercial licences

Financing remains a challenge for early-stage firms

Domestic skill shortages are not helped by difficult foreign recruitment

Canada has few suppliers, limited capacities in some areas

Institutional impediments hold back diffusion of certain biotechnologies

In some areas, there may be a need to focus on certain institutional impediments to the use of biotechnology. In forestry, most lands are owned by provincial governments, so companies have little incentive to take advantage of innovations in reforestation. The pulp and paper sector is traditionally conservative and reluctant to arrange mill trials for new technologies such as biological bleaching or prevention of slime formation.

Consumers need to be reassured of biotech safety

Despite extensive experience in soil bioremediation, this is not strong enough to differentiate Canadian firms from international competitors. There is a lack of landmark demonstration projects to establish performance claims.

There is an ongoing need to address consumer questions and concerns about biotechnology, although this is also a global issue.

4.4 Future Opportunities

Cost advantage relative to U.S. attracts investors, especially in aquaculture . . .

Because of its cost advantage relative to the U.S., Canada is well positioned to attract new investment. Some of the most promising opportunities are in aquaculture health. With the rapid growth in seafood farming, there is a potentially strong market for fish vaccines and pool-side diagnostic tests for early detection of fish disease.

. . . higher-yielding, pest-resistant food crops . . .

In plant biotechnology, main applications are for higher-yielding and pest-resistant canola and potatoes, canola and soybean with modified oil properties, wheat with modified gluten and starch for improved processing and malting barley.

. . . forestry . . .

Forest biotechnology can improve productivity by increasing the hardiness of trees, accelerating their growth and protecting them from pests and disease. The potential in the short term is greatest for genetically improved conifer tree propagules, somatic embryogenesis to accelerate the tree breeding cycle and biopesticides.

. . . cattle cross-breeding in Europe and South America . . .

Canada's excellent reputation for producing healthy cattle combined with its superior dairy genetics and embryo transfer technology can be more fully exploited. South and Central American markets hold the greatest potential because of the introduction of crossbreeding programs in

those regions using Canadian-bred sires. There may also be opportunities in Europe as a result of the BSE scare and the U.K. government's decision to cull a large number of cattle.

With regard to bioremediation, the main opportunities outside Canada are in adjoining U.S. states. Eastern Europe represents a large potential market, but competition from the EU will be intense.

4.5 The Bottom Line

Canada is not yet a major competitor in biotechnology but has many promising startup/development stage companies with potential in selected niches. There are significant global opportunities but, despite strong academic research and substantial public investment, commercialization has been slow. Most biotechnology firms around the world still have no product sales and are losing money.

Governments and industry face the following major challenges, among others:

- developing regulations that appropriately balance ethical, environmental and consumer concerns against the costs of government regulations
- fostering a strong academic research base and technology transfer mechanisms and the industrial capability to convert research into products
- building a domestic manufacturing capability by ensuring competitive costs and returns (i.e. quantifying production costs relative to those of other countries and making the case for investment)
- improving the diffusion of the technology to other sectors of the economy and determining what factors influence its adoption
- improving coordination of training and strategic planning of human resources requirements and encouraging apprenticeship programs
- addressing the financing issues, especially for early-stage non-health care companies
- attracting investment and alliance partners to support the cost of clinical trials, regulatory approval and international marketing.

... and bioremediation opportunities

Canada holds promise of becoming major competitor in selected niches

These challenges and issues will be further pursued with industry and other stakeholders in the forthcoming *Framework for Action* document with a view to agreeing on an action plan aimed at improving the competitiveness of bio-industries.

For further information concerning the subject matter contained in this Overview, please contact:

Bio-Industries Branch
Industry Canada

Toronto Regional Office:
Attention: Mario Perek
151 Yonge Street, 4th Floor
TORONTO, Ontario
M5C 2W7

Tel.: (416) 973-5033
Fax: (416) 973-5131
E-mail: perek.mario@ic.gc.ca

Headquarters:
Attention: George Michaliszyn
235 Queen Street, 9th Floor
OTTAWA, Ontario
K1A 0H5

Tel.: (613) 954-4715
Fax: (613) 952-4209
E-mail: michaliszyn.george@ic.gc.ca

Annex A

GLOSSARY OF TERMS

Aerobic: Living or acting only in the presence of oxygen.

Agrobacteria: Species of soil-borne bacteria that can induce tumors in plants by introducing a ring-shaped segment of DNA — a tumor-inducing plasmid — into plant cells. Genetic engineers use this principle to infect crop plants with genes for pesticide resistance.

Amino acid: The building blocks of proteins. There are 20 common amino acids that can be combined in various combinations to form proteins. The sequence of amino acids in a protein and hence the function are determined by the genetic code.

Amplification: The production of many copies of a gene or chromosomal sequence.

Anaerobic: Living or acting in the absence of oxygen.

Antibodies: Proteins (also called immunoglobulins) produced by the immune system in response to the introduction of foreign molecules called antigens. Antibodies react specifically with these molecules to prevent infection. An antibody is characterized by a structure complementary to the antigen and is thus capable of binding specifically to it to neutralize it.

Antigen: A substance, usually a protein or carbohydrate, that, when introduced in the body, stimulates the production of an antibody that will react specifically against it.

Antisense: Synthetic segments of DNA or RNA (oligonucleotides) designed to mirror specific RNA sequences and block protein production.

Artificial insemination: The deposit of sperm cells in the female reproductive tract by instruments.

Autoimmunity: A condition in which the body mounts an immune response against one of its own organs or tissues, for example, Lupus or rheumatoid arthritis.

***Bacillus thuringiensis*:** A naturally occurring biodegradable bacterium toxic to various insect pests such as caterpillars and beetles. Different strains confer resistance to different insects.

Bacteria: Any type of large single-cell organisms having round, rodlike, spiral or filamentous bodies that are often aggregated into colonies, are enclosed in a cell wall or membrane and lack fully differentiated nuclei. An example is *E. coli*, which is commonly used in genetic engineering for the production of proteins and other biochemicals.

Biofertilizer: Nitrogen-fixing bacteria such as rhizobia or certain fungi based on naturally occurring organisms used as a fertilizer.

Bioinformatics: The storage, retrieval and analysis of genetic data.

Biopesticide: A biological pest control using naturally occurring organisms.

Bio-pharmaceuticals: Pharmacologically active substances derived from or related to gene sequences.

Bioprocess: A process in which living cells or their components are used to produce a product.

Bioremediation: The use of living organisms to reduce or eliminate environmental hazards resulting from the accumulation of toxic chemicals.

Biosensor: A biological molecule such as an enzyme or antibody used in conjunction with a transducer for the detection of substances such as sugars or proteins in body fluids.

Cell: The basic structure of all living organisms.

Cell fusion: The joining of the membrane of two cells, thus creating a single hybrid cell that contains the nuclear matter of parent cells.

Chromosome: A structure in the nucleus of the cell composed of a DNA protein complex that contains the genetic material (genes).

Clone: A group of genetically identical cells or organisms produced asexually from a common ancestor.

Combinatorial chemistry: The rapid synthesis of massive libraries of compounds from combinations of smaller molecular units.

Cultivar: A term denoting certain cultivated plants that are clearly distinguishable from others by one or more characteristics and that, when reproduced, retain those characteristics.

Diagnostic: The determination of the nature or cause of a disease or condition. Immuno-diagnostics or immunoassays refer to a specific market segment of the diagnostics market where various techniques are used to determine the levels of antibodies and antigens.

DNA: Deoxyribonucleic acid, substance from which genes are made. DNA molecules are composed of strings of four subunits called nucleotides or bases. Genetic information is specified by the sequence in which the nucleotide subunits occur in the DNA. There are four bases: adenine, cytosine, guanine and thymine. A specific sequence of three bases can be read or translated by a cell into a specific amino acid.

DNA probe (gene probe): A molecule, usually a nucleic acid, that has been labelled with a radioactive isotope, dye or enzyme used to locate a particular nucleotide sequence or gene on a DNA molecule.

Embryo: An unborn offspring at the earliest stage of development between fertilization and formation of internal organs (up to approximately 50 days after conception).

Embryo transfer: The deposit of an embryo in the female reproductive tract by instruments.

Enzymes: A group of multi-purpose yet individually specialized biological proteins produced by living cells. Enzymes mediate and promote the chemical processes of life without themselves being altered or destroyed. Examples are protease, glucoamylase, glucose isomerase and rennin. One type is proficient at cutting DNA at pinpoint locations, making it possible to add or remove genes.

Escherichia coli: A species of bacteria that inhabits the intestinal tract of most vertebrates. Many nonpathogenic strains are used as hosts for recombinant DNA.

Express: Ability of a cell to produce a given product.

Gene: A small portion of a chromosome that contains the hereditary information for a particular trait, determined by specific sequences of DNA.

Gene probe: A section of DNA of known structure or function marked with a radioactive isotope, dye or enzyme so that it can be used to detect the presence of specific sequences of bases in another DNA molecule.

Gene therapy: The replacement of a defective gene in an organism suffering from a genetic disease. Recombinant DNA techniques are used to isolate the functioning gene and insert it into cells.

Genetic code: The DNA sequence of a gene, which can be used to predict the amino acid sequence and thus the functions of a living organism.

Genetic engineering: A technique involving the transfer of specific genes from one organism to another; also called recombinant DNA technology.

Genetics: The passing of the hereditary characteristics from one generation to the next.

Genome: The total genetic information contained in the DNA of an organism.

Genomics: Directed drug design in which disease-related proteins are identified as therapeutic targets via gene sequencing.

Harvard mouse: A transgenically engineered mouse developed at Harvard University and patented in the U.S. in 1988. The mouse was engineered to be unusually susceptible to cancer and was developed for use in the testing of carcinogens and cancer therapies.

Human genome project: A 15-year (1990–2005) international effort to identify, locate and map genes and to sequence the entire human genome, an estimated three billion nucleic acid base pairs and 50 000 to 100 000 genes. Many common diseases such as cancer, diabetes and cardiovascular have a genetic component. As genes are identified, genetic tests to detect mutations in these genes can be developed and potential new drug targets identified. A major focus has been on developing more cost-effective sequencing techniques and data management technology to handle the vast amounts of information being generated. The project's most immediate impact will be on research and diagnostics resulting from advances in automation and miniaturization of sequencing methods.

Hybridization: The production of hybrid plants from genetically dissimilar parents by cross-breeding two different varieties. Hybrid crops do not breed true; that is, they cannot be produced by replanting saved seed but, depending on the plant, are produced by hand-detasseling to prevent self-pollination, chemical agents that cause male sterility, or genetic engineering.

Hybridoma: A new cell resulting from the fusion of a particular type of immortal tumor cell line, a myeloma, with an antibody-producing B lymphocyte. Cultures of such cells are capable of continuous growth and specific (e.g. monoclonal) antibodies.

In vitro: In glass, test tube or other laboratory apparatus; that is, outside the body.

In vivo: In the living organism.

Media: A nutrient system for the artificial cultivation of cells or organisms.

Micro injection: A technique used for the insertion of genes from one cell into another, in which highly purified copies of a specific gene of interest are injected. Copies of one specific gene of interest can be injected into a fertilized animal egg, which is then surgically implanted in a female animal's reproductive system.

Monoclonal antibodies: Highly specific, purified antibodies derived from only one clone of cells and recognizing only one antigen.

Nucleic acids: Macromolecules composed of sequences of nucleotides. Each nucleotide is made up of a pentose sugar, phosphoric acid and a nitrogen-containing aromatic base.

Orphan Drug Act: U.S. legislation enacted in 1983 to help motivate companies to develop drugs to treat rare diseases — defined as affecting no more than 200 000 Americans. The law guarantees swifter and more lenient review by the U.S. FDA and market exclusivity for products for a number of years that were ineligible for patents, were off-patent or had little patent term outstanding.

Peptide: A macromolecule composed of 50 amino acids or fewer.

Plasmid: A small circular piece of DNA found in certain bacteria and functioning independently of the bacterial chromosome. Plasmids are the principal vector for inserting genes into micro-organisms.

Protein: A large molecule composed of 50 or more chains of amino acids in a specific order, which is specified via the genetic code. When folded into its natural shape, a protein will have a unique biological activity. Proteins are required for the structure, function and regulation of cells, tissues and organs. Examples are hormones, enzymes and antibodies. There are many kinds of proteins, each having unique functions, and all essential for cell growth.

Rational drug design: Structural analysis of the active sites of enzymes and known drug receptors in order to deduce the shape of new pharmacologically active molecules that will fit these structures.

Ribozymes: Unique RNA strands functioning as enzymes that target and cleave specific messenger RNA molecules in the nucleus to prevent protein production before they can infect a patient.

RNA: Ribonucleic acid; mirror image of DNA used as a template for the production of proteins.

Somatic cells: Cells other than sex and germ cells.

Somatic embryogenesis: The propagation of genetically desirable plant lineages by tissue culture.

Therapeutic: Pertaining to medicine for treating disease.

Tissue culture: *In vitro* growth in a nutrient medium of cells isolated from tissue.

Transcription factor decoys: Oligonucleotides that carry recognition sites for certain DNA or RNA sequences, competing with proteins that bind to DNA or RNA, inhibiting the transcription of certain genes.

Transgenic: A plant, animal or micro-organism containing one or more foreign gene(s) introduced by genetic engineering.

Triplex: Technology that prevents the expression of a gene to its protein by the insertion of a third strand of DNA into the target gene to prevent the initial formation of messenger RNA.

Vaccine: A suspension of killed or weakened bacteria or viruses, or portions thereof, such as DNA plasmids injected to produce active immunity.

Virus: Any of a large group of submicroscopic agents infecting plants, animals and bacteria and unable to reproduce outside the tissue of the host. To replicate, it must invade another cell and use parts of that cell's reproductive system.

Annex B

GLOBAL PRODUCT MARKETS AND DRIVING FORCES

Human Therapeutics and Vaccines

Both established pharmaceutical companies and dedicated biotechnology firms use biotechnology in their development efforts:

- as a research tool to study the molecular and cellular basis of disease
- in the rational design of new drugs that respond to a particular disease process
- as a production technology to manufacture products that either are not available at all or are not available in sufficient quantity or purity.

Unlike in the 1980s, most emerging biotechnology companies now realize they do not have the necessary resources to become fully integrated pharmaceutical businesses. Instead, to make themselves more valuable as strategic partners, they plan to focus either on a specific technology like drug delivery, rational drug design or gene therapy or on a particular product like growth factors.

Worldwide sales of bio-pharmaceuticals totalled US\$10 billion in 1995 in a global market for ethical pharmaceuticals worth about US\$195 billion. This represents a market penetration of about 5 percent. The bio-pharmaceutical market is expected to grow to US\$16 billion by 2005. Currently, fewer than 20 biotechnology-based drugs are on the market, of which six account for 80 percent of sales (erythropoietin, granulocyte colony-stimulating factor or GCSF, hepatitis B vaccine, human growth hormone, human insulin and interferon alpha). The U.S. accounts for 43 percent of consumption, followed by western Europe at 28 percent, Japan at 23 percent and the rest of the world at 6 percent. Japan's share has slipped from 32 percent in 1992 and is expected to drop to 18 percent within five years because of pricing pressures and tightening reimbursement rules.

There are about 300 bio-therapeutics in various stages of clinical development with cancer, AIDS and central nervous system disorders being the major categories. The estimated market potential for all products in development is US\$30–50 billion, but only a fraction will achieve commercial success. Some analysts contend that conventional drugs, which number in the tens of thousands, and the limited number of biotechnology drugs that are already on the market will likely form the bulk of pharmaceutical sales over the near to medium term.

Growth is expected to slow to 3 percent a year over the rest of the decade, compared with 10 percent a year achieved in the early 1990s, as product markets become saturated and price pressures increase:

- Few new significant blockbuster drug launches are on the immediate horizon.
- Most existing drugs have near total market penetration.
- Small patient populations for most bio-therapeutics relative to drugs such as hypertensives and anti-ulcers mean, in addition to lower overall sales, faster market saturation followed by flat sales growth.
- There is a continuing high failure rate in clinical trials because of the complex pathology of many diseases. Few disease processes involve one dominant protein or gene, and it is not yet possible to identify all proteins or genes responsible for a specific physiological process.
- High prices result in increased price pressures and tightening reimbursement rates from government and private insurance payers worldwide. Most bio-pharmaceuticals are priced at US\$5 000–10 000 per year and some are considerably higher, compared with US\$800 a year for most traditional, chronic care drugs. Instead of accepting higher prices for new drugs without question, payers such as the health maintenance organizations (HMOs) in the U.S. now are demanding demonstration of comparative value and the net economic benefits of new treatments. Traditional clinical trials with their strict focus on safety and efficacy are no longer adequate, and firms are now incorporating pharmaco-economic research into their clinical trial program.

Diagnostics

The diagnostics industry consists of companies that market instruments and reagents for the analysis of tissue and fluid samples to detect the presence of specific substances that are indicators of a metabolic disorder or disease. *In vitro* diagnostic products are subdivided into test categories such as immunoassays, clinical chemistry, haematology, histology and microbiology. The total market is estimated at around US\$17 billion, with North America accounting for 37 percent of sales, western Europe for 35 percent and Japan for 20 percent. Penetration of biotechnology is concentrated mainly in immunoassays, which is estimated at around US\$5 billion (excluding equipment). This category covers antigen/antibody tests for infectious diseases, thyroid function and reproductive hormones, drug monitoring, allergies and cardiac and tumor markers. Another segment with a significant second-generation biotechnology component is microbiology, where growth is driven by the introduction of DNA probe tests, which are currently estimated at around US\$125 million but could reach US\$500 million by 2000.

Principal factors driving immunoassay market growth are conversion from low-priced manual methods to higher-priced automated systems; development of new immunoassays to replace other methods of measurement such as electrophoresis; discovery of new biochemical markers for disease screening/monitoring such as cardiac and bone markers; the trend toward decentralization of testing from the laboratory to the emergency room, critical care unit and patient bedside, which has led to the development of novel biosensor technology; and the recent FDA ruling that Premarket Applications (PMAs) may not be required for tumor markers, which could speed the introduction of some tests. The categories with the greatest potential are infectious diseases, cardiac markers, autoimmunity tests, drugs of abuse tests and tumor markers, which are forecast to have growth rates of about 15 percent a year.

Diagnostic procedures are performed primarily in three different markets: the clinical market, which includes hospitals, private laboratories, blood banks, patient point of care and home testing; the life sciences research market, such as laboratories in pharmaceutical and biotechnology companies, universities and government; and the industrial market for food and water quality assurance programs, animal health testing and agricultural testing. Consequently, the end-user market is fragmented; features include high-volume purchases of a few tests such as blood bank screening, large commercial laboratories with tremendous purchasing power, several hundred large hospitals and thousands of smaller hospitals, and the emerging point-of-care, physician office and home-use markets. Hospital and commercial laboratories currently account for more than 84 percent of the *in vitro* diagnostic market and are expected to maintain this share for the rest of the decade. The physician office segment will experience minimal growth because of the negative impact of the U.S. *Clinical Laboratory Improvement Act*, which requires all sites performing non-exempt tests to comply with proficiency testing and quality control standards. Also, more and more U.S. physicians are joining HMOs and therefore are receiving a fixed salary, which eliminates a financial incentive to perform tests in-house. Broad acceptance of point-of-care diagnostics has been slow because of battles within hospitals among laboratory personnel, clinical departments and nursing staff. The over-the-counter (OTC) market is significantly larger in North America than other parts of the world, with sales growth being driven by blood glucose testing for diabetes management. This market is not recommended for small firms because of competition and the heavy investment required in product promotion and consumer education. In Canada, the only home and OTC diagnostics available to the general public are diabetes self-test products as well as pregnancy, ovulation and cholesterol tests. Only the Canadian Red Cross and selected public health, hospital and private laboratories are licensed to perform tests on infectious diseases such as HIV, hepatitis and syphilis; similar restrictions apply in other countries.

The international diagnostic market and immunoassays in particular are characterized by:

- diminishing technology life spans
- maturing and slow growth of most market segments (during the 1980s, the industry as a whole was expanding at about 15 percent a year because of the underlying growth in health care expenditures)
- shortages of trained laboratory personnel
- cost containment pressures such as tightening reimbursement rules for certain tests and pressure on physicians to order fewer tests
- fierce competition and diminishing product differentiation
- declining prices and low margins
- cyclical capital purchasing
- high R&D and marketing costs
- multinational dominance and increasing concentration (diagnostic instrument manufacturers are dominated by large multinationals such as Abbott, Boehringer Mannheim, Bayer, Dade, Sanofi and Johnson & Johnson, with the top 10 firms holding over 70 percent of the market, there is no significant Canadian production; instruments are normally marketed at less than cost in exchange for long-term reagent contracts)
- consolidation among buyers for greater purchasing leverage
- increasing automation and emergence of multidisciplinary instrumentation
- long delays in U.S. FDA approval of new products.

For small players, *in vitro* diagnostics is an extremely difficult sector in which to thrive. To be successful, a diagnostic assay will need to be novel and cost-effective, clinically relevant, capable of being run by a lower-skilled technician, and reimbursable.

Agri-food

Biotechnology in agri-food is not a replacement for established tools but rather an additional approach to solving agricultural problems. For example, leaner meats can be produced through better animal nutrition, selective breeding, administration of hormones some of which may be produced through biotechnology, or development of transgenic animals. Similarly, plants with improved characteristics can be produced through selective breeding using classical methods of genetic modification (e.g. fertilization of sexually compatible plants or the use of chemicals or radiation to mutate the genetic material), cell culture techniques (e.g. cell fusion in which two sexually incompatible plants are hybridized or somaclonal variation, which involves selecting

plants that have been regenerated from undifferentiated plant cells) or genetic engineering that can introduce foreign genes into a plant. Traditional plant breeding involves making sexual crosses between the same species or wild relatives; it is time-consuming and expensive, taking between seven to 12 years to carry out. Genetic engineering enables plant breeders to transfer genes in a controlled manner and to identify and test novel characteristics in the laboratory rather than having to wait for evidence in the field, thus speeding up the breeding program.

Field Crops and Vegetables

World commercial seed sales are in the \$15-billion range and consist of two principal segments: field crops such as grain and oilseeds, and vegetables. The greatest impact will come from herbicide-tolerant crops, insect-resistant crops, fungus- and virus-resistant crops (closest to commercialization are potatoes), new hybridization techniques for the production of pure hybrid seed (several years away), crops with improved end-use properties, modification of fruit and vegetable quality (sweetness, flavour, processing), and specialty chemicals from plants.

Most seed research is still based on traditional selective breeding programs. Recombinant seed products engineered for herbicide tolerance or insect resistance are just reaching the market. The biggest impact within the next five years will be in the U.S. and will involve corn, soybeans, cotton, canola, alfalfa and potatoes. Resistance to fungal, bacterial or viral diseases is being genetically engineered for canola, soybeans, wheat and many vegetable crops.

The major cereal crops — wheat, rice and corn along with barley, oats, sorghum, rye and millets — form the bulk of international agriculture. In Canada, work is focussed on developing herbicide-tolerant wheat and barley, but it will be several years before these are commercially available.

After cereals, oil crops are the second most important source of edible calories. About 75 percent of the world's vegetable oil is obtained from four plant species: soybean (30 percent), palm (17 percent), canola (15 percent) and sunflower (14 percent). To date, canola with modified oil/protein composition is the only example of a transgenic crop with a novel seed-quality trait that has been approved in the U.S. for unrestricted cultivation and commercialization. Oilseed canola derived from conventional plant breeding has a Canadian farm-gate value of almost \$2 billion, making it one of Canada's top export cash crops. About 50 percent of production is exported, principally to the U.S. as canola oil and oilmeal for livestock. Europe (seed), Japan (seed, oilmeal) and Mexico (seed) are also significant export markets.

Substantial work has been devoted to developing crops for the production of food ingredients: specialty vegetable oils such as high-oleic/low-linolenic canola and soybean oil (mainly through conventional breeding but genetic engineering promises to add new functionalities) and modified starch crops.

The relative fatty acid composition of oil varies between species but all contain polyunsaturated fatty acids, which are prone to oxidation during storage and chemical changes during cooking, which in turn result in off-flavours. Being liquid at room temperature, they are unsuitable for margarine. Thus most edible vegetable oils used in food applications such as frying, margarines, shortenings and hydrophobic coatings for cookies, crackers and other snack foods use oils that have been modified by chemical hydrogenation after refining. However, hydrogenation results in the formation of trans fatty acids, which are suspected to increase blood cholesterol levels. By using genes that alter the fatty acid profile of vegetable oil plants, hydrogenation can be eliminated. Most of the development work has been conducted in canola and soybeans. Transgenic canola with a modified oil composition was produced commercially in the U.S. in 1995. Research is under way in Canada and the U.S. to produce non-edible oils with modified fatty acids for targeted applications as lubricants, detergents, plasticisers, cosmetics and coatings.

Linseed flax is Canada's fifth largest crop, with an annual production of two million acres (800 000 ha). It is grown mainly for its oil, which is used as an industrial drying oil in paints, varnishes, etc. Research efforts are under way, using either conventional breeding or gene transfer, to modify the fatty acid profile of linseed flax for other more diverse applications such as high-quality edible vegetable oil found in Becel™ margarine and as a cocoa butter substitute.

Despite achievements over the past decade, many growers and industrialists are still concerned about the commercial future of oilseed biotechnology:

- Most of the transgenic canola varieties currently under development are substitution products aimed at existing markets or aimed at displacing another plant oil; for example, lauric rapeseed would displace conventional coconut-derived lauric oils in detergents. The economics of such substitutions is open to debate.
- Increased production of oil crops for industrial uses will involve the accumulation of associated by-products such as glycerine and oil meal. Economics will be dependent on increased demand for these by-products.
- There has been a proliferation in the development of new transgenic canola cultivars, designed for different and often incompatible downstream uses, ranging from pharmaceuticals to lubricants, detergents and margarines. This may cause formidable problems of seed segregation and identity preservation during cultivation, harvesting and crushing, in order to prevent cross contamination.

Among the cereals, the processing quality of wheat is a research priority, as the proportion and structure of the proteins in gluten affect the properties of wheat dough and the quality of leavened bread. In addition, starch, which comprises 60–70 percent of a wheat grain, has recently become a target for wheat improvement in Canada and elsewhere; in the Pacific Rim and South America, wheat is consumed as noodles and flat breads and their processing is affected by starch structure and quantity.

Barley is the fourth largest cereal crop in the world, of which 40 percent is grown in Europe, 25 percent in the former USSR and 13 percent in North America. It was formerly used extensively for human food but its major use today is for livestock feed, in particular for pigs and chicken, and as a malt for beer and whiskey production. Most breeding efforts are directed toward malting barley because of the higher value of this crop. Work centres on resistance to fungal infection, fast germination, low protein content and the level of starch- and protein-degrading enzymes.

Potatoes, which are grown in every province but are particularly important to Prince Edward Island, New Brunswick and Nova Scotia, are Canada's most valuable vegetable crop. Exports are valued at \$350 million divided among seed potatoes (\$46 million), fresh table stock (\$94 million) and processed products such as french fries (\$210 million). The U.S. is the major export market, followed by Venezuela and Japan. A portion of this market will be supplied by potatoes genetically engineered for insect resistance against the Colorado potato beetle. However, it may be some time before significant penetration is seen in the fast food market until fast food chains are convinced that potential consumer fears are alleviated.

Specialty Chemicals

Plant and animal systems could potentially be used to produce high-value compounds at low cost. Gene transfer methods are under development in Canada and elsewhere to increase the value of canola by producing novel high-value pharmaceutical proteins and peptides such as the blood anti-coagulant hirudin. Although the plants are relatively inexpensive to cultivate, separation and purification costs may be significant manufacturing barriers.

Biological Pest Control and Fertilizers

Biologically based technologies (BBT) for pest management consist of a number of different technologies:

- Microbial pesticides (formulations of live or killed bacteria, viruses, fungi and other microbes that are applied to suppress pest populations) are produced by more than 20 companies. World

sales total some \$125 million, with the U.S. accounting for about 50 percent. The most widely used is *Bacillus thuringiensis* (Bt). Some 250 microbial pesticides are now registered with the U.S. Environmental Protection Agency (EPA), primarily for vegetable crops, with recent increases in use on potatoes, corn and cotton following the development of new Bt strains and delivery methods. Interest by the lawn and landscape industry has been patchy because of inconsistent performance.

- Living organisms can be used as natural pest enemies, for example, insect predators, parasites and pathogens. The world market is \$40 million, with the U.S. accounting for \$8 million. As many as 130 companies in North America produce or supply natural enemies, with Koppert (Netherlands) and Bunting & Sons (U.K.) dominating production. More than 100 species, primarily insects and mites, are marketed. These living products have a short shelf life, require temperature-controlled handling, are labour intensive and application must be carefully timed to weather and pesticide spray schedules.
- Pheromones are pest behavior-modifying chemicals to trap pests or disrupt mating and thereby reduce successful reproduction. They are produced by some 15 companies in North America, of which only two actually synthesize the chemicals. The world market is estimated at \$60 million (60 percent controlled by U.S. firms).
- Genetic manipulation of pests suppresses their reproduction capability.

Although these technologies receive favourable consideration from regulatory authorities (of the 40 pesticides registered by the U.S. EPA in 1995, half were biologicals), they account for only 2 percent of the pest control market in the U.S. and 1 percent internationally. In general, BBT adoption has occurred most frequently where conventional pesticides are unavailable (e.g. because of pest resistance or small market size), unacceptable (e.g. in habitats that are environmentally sensitive), economically not feasible (e.g. because the cost of pesticide use is high relative to the economic value of the crop) or under increased pressure from consumers opposed to their use due to environmental safety issues. Relative to conventional pesticides, many BBTs act slowly, have a narrower target range because they must coincide with a particular vulnerable life stage of the pest or proper weather conditions for application, have a shorter field persistence and shelf life, and suppress but do not actually eliminate pests. Current use of BBTs in arable agriculture is confined almost completely to insect pests; they have virtually no role in the control of weeds (except for weeds that block navigational waterways), even though this use accounts for almost 60 percent of conventional pesticides in the U.S. Obstacles to

expanded use of BBTs include lack of application knowledge by many pest control practitioners, lack of cost-effective production and packaging techniques, the intensive use of labour for production of many of them, cosmetic standards such as colour and surface defects in fruit, vegetable and nut crops (which make use of conventional pesticides almost unavoidable for produce intended for export markets), limited effect against only a few pests (whereas chemicals have broad effect), typically minute niche markets that result in low profitability (which cannot support increased research), and their inability to fit easily into the existing system for pesticide distribution, sale and use.

New bio-insecticides based on genetically modified microbial Bt strains have been developed. These are an improvement over the wild strains used for years because they are more potent, they do not have to be applied as often, some have an increased range of target pests, while others target specific pests for which no biopesticide currently exists. However, their usefulness in controlling pests is limited by the length of time it takes to kill their insect host and their potential effect on non-target species, especially beneficial insect predators. The development of suitable formulations and application strategies so that the biocontrol agent survives under field conditions is another major stumbling block. Also, the availability of insect, fungus and virus resistant plants will compete against biological agents.

Biofertilizers using nitrogen-fixing bacteria such as rhizobia and some fungi are based on naturally occurring organisms. Recombinant products are not yet commercialized in Canada. Research focus is on genetically improved rhizobia. However, there is little evidence to date that these will be more than incremental improvements over current products. Significant yield increases in the field are difficult to observe and any increase has occurred only at a location where both soil nitrogen content and native rhizobial populations were low. In addition, a wide range of other parameters must be satisfied to enhance nitrogen fixation: moisture, selection of genes chosen to enhance the rhizobia, selection of experimental design and the management/harvest system used to grow the inoculated crop. Any limitation in one reduces the plant's need for nitrogen or the ability of the engineered strains to form nodules.

The Bulk Feed Industry

Feeds are any substances that provide nutritional requirements to livestock or prevent or correct nutritional disorders. Most feed ingredients are bulk plant commodities. However, these are deficient in essential nutrients. Bulk amino acids, enzymes, hormones, vitamins, antibiotics and other ingredients must be added to the feed ration. The world market for these nutritional feed additives is approximately US\$3.3 billion. Most of these products are produced via fermentation, which is expensive and in which Canada has negligible capability. Canada's strengths lie in modifying bulk feed ingredient crops to improve feeding value such as high-oil canola and soybean meal.

The most significant impact of biotechnology on the feed industry is the development of genetically engineered plants with specific feed characteristics and improved feeding value, improved feed enzymes, more efficient production of amino acids and vitamins through genetic engineering and improved detection methods for feed contaminants. The largest U.S. feed manufacturers have little investment in biotechnology for improving feed ingredients. Development efforts will come from seed companies, technology companies and animal health firms.

Digestive enzymes such as phytase are added to cereal grains to improve the availability of phosphorus in poultry and pig diets and to assist in fibre digestibility. Addition of b-glucanase and arabinoxylanase enzymes in cereal-based broiler diets can improve weight gain and food conversion efficiency. However, these enzymes are produced via fermentation and are expensive, which has limited their widespread use. Several countries including Canada are investigating the production of industrial enzymes in starch or oil seed crops, which could then be used as feed meal.

The use of antibiotics and growth promoters is well accepted in improving feed utilization, but the pressure to remove such products from animal feeds is growing. This has already happened in Sweden, Denmark and Finland and may spread throughout the entire EU. Development of recombinant antimicrobial products represents an alternative strategy.

Animal Health

The world animal health market totalled some US\$13 billion in 1994, with a real average growth of 6 percent. The key segments are antibiotics, vaccines, medicinal/nutritional feed additives and anthelmintics (antiparasitics). Consumer-oriented, small-animal products were the key contributors to this growth. The industry is served by large multinational pharmaceutical, chemical and biological companies with the top 10 firms (e.g. Pfizer, Ciba Geigy/Sandoz, Merck, Bayer) controlling 56 percent of the market (73 percent in the U.S.). The industry overall exhibits signs of market maturity: slow growth in animal population, excess manufacturing capability, high costs of developing new products, and restructuring of manufacturers and distributors. Biologicals and vaccines, however, will continue to expand as firms focus their R&D investments in preventative products.

The world veterinary vaccines market totals US\$1.6 billion. Several genetically engineered vaccines have been commercialized and others are under development including in Canada. These deliver improved performance without the risk of disease, mortality, stress or productivity degradation associated with traditional vaccines. Attempts to develop antiparasitic vaccines have met with numerous failures, with the exception of a recombinant vaccine for a parasitic helminth of sheep.

Animal Breeding Stock

Attempts to apply genetic engineering to breeding have generally been disappointing. The work has usually focussed on applications in aquaculture (fish are especially suitable for transgenic study because most species generate a large number of eggs that are fertilized externally), use of animals to produce high-value chemicals in milk, and improved breeding stock of livestock and poultry. Another goal in animal breeding is the commercial separation of spermatozoa to allow selection of the sex of the offspring; this is of great economic potential for the dairy industry, where females are the income producers. Also, as in plants, genetic marker analysis is being employed in cattle and sheep to detect the chromosomal regions contributing to genetic inheritance traits such as growth rates and fat content.

The transfer of foreign genes into animals has been demonstrated in a number of species: extra copies of growth hormone gene in mice and fish, transfer of genes coding for the synthesis of sulfur containing amino acids to sheep to improve wool growth, genes for resistance to flystrike in sheep and genes for the expression of pharmaceutical proteins in the milk of sheep, goats and cattle. However, the control of growth and body composition is complex, with considerable variation of results in animal species. The site of integration of genes cannot be controlled with current methods, and these applications must meet acceptable standards of animal welfare as well as environmental and public safety before they are commercially available.

Genetic selection through advances in semen collection, cryopreservation and artificial insemination have already transformed breeding programs, particularly in the dairy and beef industry, resulting in improved milk and meat production and traits such as growth rate and carcass quality. In other species, these have limited use because of technical difficulties. Embryo transfer is a relatively new field compared with artificial insemination but is now routinely used on elite cows of most breeds. More recently, requirements for large numbers of embryos coupled with advances in molecular biology have led to the development of *in vitro* fertilization techniques, which has reduced the cost of embryo production and makes it possible to produce clones of identical animals.

Diagnostics

Rapid testing kits are used internally by food processors, animal and crop protection companies as well as government inspection programs and contract laboratories for detection of toxins, detection of pesticide residues or animal drugs in agricultural products, detection of pesticides in the environment, diagnosis of animal diseases and plant disease organisms, and detection

of microbiological contamination of foods and agricultural products such as *E. coli* and *Salmonella*. Increasing stringent government regulations for the detection of pathogens in meat, poultry and fish will stimulate growth. However, this is a crowded sector served by over 20 firms, with low barriers to entry.

Aquaculture and Marine Biotechnology

The global aquaculture (fish farming) industry including aquatic plants is estimated to be in excess of US\$25 billion. Potential applications of biotechnology in aquaculture include:

- diagnosis and treatment of infectious disease for increased yields
- brood stock optimization to produce fish stocks with increased growth rates, better disease resistance and improved feed conversion ratios, using techniques ranging from sex selection and polyploidism to DNA modification
- bio-engineered micro algae for cleanup of toxic wastes
- production of bio-active and valuable industrial compounds from marine organisms such as food colourings, polyunsaturated fatty acids for food supplements and naturally derived therapeutics.

However, the application of second-generation biotechnology to aquaculture is still very much unexplored territory. Only a few specialized facilities, located mostly in Japan and the U.S., are dedicated to research in aquatic biotechnology, but in the U.S. less than 2 percent of total federal government investment in biotechnology is devoted to marine applications.

Pharmaceuticals

Marine environments harbour a wide diversity of animals and plants with metabolisms that produce diverse bioactive products. However, the vast majority of marine organisms have yet to be identified and few bioactive compounds have been commercially produced from micro algae or fish species. Although many bioactive substances have been isolated and screened, the molecules are usually very large and complex, making traditional chemical synthesis difficult. A more effective approach may involve transferring the genes of interest into a non-marine micro-organism such as *E. coli* for production through fermentation.

Environmental Cleanup

Marine algae, bacteria and by-products from marine organisms have the potential for detoxifying various contaminants; micro algae have a particularly high affinity for metal. However, there is only one known bioremoval product on the market in the U.S. derived from the algae

Chlorella and *Spirulina*. Most biosorptive systems are laboratory-based and have not been assessed under real operating conditions. Genetic modification to produce strains with higher binding capacity could lower costs.

Diagnosis and Treatment of Infectious Disease

At least 50 different diseases affect aquatic animals, with at least 10 percent of cultured fish lost to disease. This is expected to increase as a result of the trend toward higher stocking densities. Diseases may be caused by polluted water, contaminants in feed, and various viruses, fungi, bacteria and parasites. Disease outbreaks often occur when poor conditions causing stress are combined with the presence of opportunistic pathogens. Stress may be caused by physical damage to the organism, crowding, handling and poor water quality conditions such as widely fluctuating water temperatures, low dissolved oxygen levels and high ammonia concentrations. Disease prevention is accomplished by good husbandry practices such as maintaining proper environmental conditions, good sanitation and nutrition, breeding disease-resistant varieties, using disease-free stocks, reducing stress, using chemical treatment such as hydrogen peroxide or sodium hypochlorite to eliminate fungi, vaccinating organisms, and rapidly diagnosing, isolating and treating disease outbreaks.

The aquaculture health segment is valued at approximately \$140 million, consisting mainly of nutritional feed substitutes and conventional antibiotics. The development of drugs and vaccines has not kept pace with the growth in farmed seafood because of the lack of scientific knowledge about fish pathogens, difficulties in administering vaccines to farmed populations, an expensive regulatory approval process (as drugs can be approved only on a species-by-species basis for a specific application, which discourages product development for non-native species) and the limited size of the North American market relative to agriculture or human health care. Compared with other animal species, fish vaccines are not widely used in the U.S. or elsewhere, because they are costly, are available for only a narrow range of cultured organisms and provide protection against only one type of disease. Consequently, only a handful of drugs, vaccines and antibiotics have been approved for aquaculture use. For example, of the 15 vaccines licensed with the U.S. Department of Agriculture, 12 are used specifically for salmonid production, one can be used for catfish, and two can be used for any finfish. This has resulted in a minuscule global vaccine market of some US\$6 million, principally for trout and salmon. Europe and the U.S. are the major outlets, as farmers in the developed countries are usually better educated and have the resources to purchase vaccination programs. Market penetration in developing nations has been limited because of a lack of comprehensive marketing, distribution and training programs. However, based on the tonnage of fish harvested and incidence of disease in these countries, market opportunity is estimated at around US\$100 million. Of this, shrimp vaccines hold the greatest potential in Asia and Latin America, with an estimated annual market of US\$85 million.

A considerable amount of work in developing diagnostic tests for early detection of disease is under way. Early detection of fish disease is vital because there are few vaccines for prevention of major outbreaks. The world market for diagnostic tests is currently estimated at \$33 million. Most diagnosis is currently based on cell culture techniques in laboratories and universities away from fish farming operations and is time consuming and expensive. Few pool-side test kits are commercially available and therefore represent a significant business opportunity. Success is dependent on increased genetic information on pathogens, improved purification of such pathogens for analysis, improvements in sample treatments and availability of specific monoclonal antibodies. Also under development are kits for the detection of toxins and pathogens in seafood which can rapidly and accurately assess the safety of seafood for human consumption.

Genetic Improvement

Fish are generally well suited to biotechnological manipulation compared with other animal species because of their short life span, large number of offspring and external fertilization. Triploidy (a process that inserts an extra set of chromosomes into the egg to create a sterile species) and monosex manipulation are used to create faster-growing fish that would not waste their growth strength on egg production. The administration of conventional growth and reproductive hormones via feed is also widely utilized.

Transgenic fish have been produced since 1985 through micro-injection and electroporation. Existing work focusses on transferring genes for growth hormone function and enhanced disease resistance involving mainly coho and Atlantic salmon and channel catfish, as well as other species such as striped bass, tilapia, rainbow trout, gilthead sea bream and common carp. Similar activity is being conducted in shellfish because accelerated growth would prove a boon for culture of slow-growing mollusks as well as sport fishes such as northern pike, walleye and largemouth bass. Transfer of antifreeze protein genes (from fish that live in icy waters such as wolf fish, sea raven or winter flounder) into economically important species such as salmon would promote the development of sea-pen aquaculture in colder climates. In the ornamental fish sector, developments are under way to produce fish with unique colours or patterns. However, technical issues to be resolved include the likelihood that the gene of interest will be inherited in successive generations and the viability of the offspring. In the area of disease resistance, gene transfer has been posed as an option for reducing losses, but suitable candidate genes have not yet been identified. A decade of Canadian research in this area has attracted international interest but it will take about 10 years for successive generations of salmon to integrate the genes into their offspring. Producers of such animals must overcome serious consumer scepticism and regulatory obstacles before the technology is commercialized.

Environment

Environmental biotechnology is not a new field: composting and wastewater treatment are examples of “old” biotechnologies. Biological approaches in the treatment of municipal and industrial wastewater have been well established for many years and the market is mature due to the large base of installed facilities. These systems rely on aerobic bacteria to convert many organic compounds into less toxic species and use a variety of aeration devices to supply the oxygen required to sustain the metabolic activity of the biomass. The major limitation for industrial applications is the wide variability in removal efficiencies resulting from changes in effluent concentration.

Bioremediation of hazardous wastes is the most rapidly growing market segment because of numerous opportunities (estimates for cleaning up U.S. federal government lands alone may be US\$450 billion), public acceptability, comparatively low cost, minimal site disruption and benign environmental impact over more conventional waste treatment technologies such as incineration. However, it is not always the technology of choice because of the time required to degrade the contaminants and because efficacy and rate of degradation at any particular site cannot be predicted reliably.

Current commercial applications of bioremediation rely on the use of multiple strains of naturally occurring organisms to reduce or eliminate environmental hazards in soil and water. The use of plants to concentrate pollutants (phytoremediation) is an emerging research area. The use of genetic engineering to develop organisms with special capabilities for waste degradation has been limited because of public perception and regulatory concerns about their effect on ecosystems. The vast majority of contaminants treated to date are petroleum derivatives and fuels, solvents such as acetones and ketones, and polyaromatic hydrocarbons found in coal tars and creosotes. Some chemicals such as chlorinated solvents, polychlorinated biphenyls and high molecular weight polyaromatic hydrocarbons are more resistant to microbes.

At present, biological methods make up no more than 1–2 percent of the total North American hazardous waste remediation market, a share that will increase only gradually, whereas in Europe, particularly in the Nordic countries, bioremediation accounts for a much higher market share of about 8 percent. The present world market for bioremediation is estimated at US\$300–500 million, with the U.S. accounting for about 55 percent, western Europe 35 percent and Canada 7 percent. Services account for about 75 percent of cleanup expenses and purchased products (micro-organisms, nutrients, stimulants, equipment, etc.) for 25 percent. The U.S. market is driven by the EPA's efforts to promote innovative technologies, spending on

underground gasoline storage tank cleanup and federal government spending at sites owned by the departments of Defense and Energy. The principal activity in Europe is in the Netherlands, U.K., Nordic countries and Germany, as these markets have progressive policies toward hazardous waste cleanup. Japan has been relatively inactive in bioremediation research. Eastern Europe represents a very large potential market that will open up as its economies recover; however, competition from the EU will be intense. Although some opportunities exist in Latin America, its environmental needs differ as these countries are building their environmental infrastructure from a very low base and have allocated their limited resources to basic water supply and treatment ahead of cleaning up contaminated sites. U.S. opportunities in adjoining states are more feasible.

Cleanup projects typically involve five phases: site assessment to identify the geologic parameters, identification of the hazardous substance, characterization of the site to determine the extent of the contamination, specific plan of treatment, and monitoring. The biological and physical complexity of the field environment requires a multidisciplinary research team composed of microbiologists, ecologists, engineers, hydrologists, geochemists and other specialists.

The market is served by:

- diversified national and regional consulting engineering firms that offer expertise in many different treatment technologies
- dedicated bioremediation service providers
- microbial culture manufacturers who market prepackaged cultures of specially selected organisms
- bioreactor manufacturers
- suppliers of nutrients
- environmental testing companies
- firms that have developed proprietary expertise to address their own internal waste problems.

Because bioremediation is one of several treatment options, the market trend is toward engaging diversified engineering consulting firms that offer full service capability and have the expertise to deal not only with clients but also with regulatory agencies, lawyers, insurance companies and lending institutions.

Annex C

REGULATORY POLICIES

Biologicals/Bio-pharmaceuticals

The problems facing bio-therapeutics are different from those of conventional drugs. About half of the bio-pharmaceuticals in late-stage development (Phase III) have failed to achieve approval. Many product setbacks for bio-therapeutics have been linked to inadequately designed clinical studies, failure to identify patient groups for which efficacy could definitely be established and failure to establish their criteria or end points. Many studies are for indications and diseases for which there have been no previous controlled clinical studies, so there are no road maps to outline the indications, the types of protocols that might be used or the types of problems that may occur. Many of the diseases targeted are not being adequately treated at present, so there is often no general agreement on how best to design or determine such aspects of clinical trials as the appropriate clinical end points or the time frame over which mortality end points are determined. Clinical trials traditionally measured the effectiveness of a potential new drug by determining its impact on clinical outcomes such as death, length of survival or disease progression. However, trials based on clinical end points may require a long time to complete as well as large patient populations.

Review by the U.S. Food and Drug Administration is rigorous and demanding, requiring demonstration of clinical efficacy. Many other jurisdictions, however, accept non-clinical or surrogate markers that are indirect indicators of changes in health. Moreover, the FDA requires two separate studies demonstrating statistically significant efficacy using different patient populations or different clinical end points, whereas a single study may be used elsewhere. The FDA has permitted drug sponsors to include data from clinical trials conducted in other countries but there must be at least one U.S. trial in order to validate the foreign data. This is because of the FDA's concerns about preferred trial designs between the U.S. and other countries, a general lack of adherence to clinical protocols among foreign investigators, difficulty in reviewing and verifying foreign clinical records, and differences in population characteristics, diagnostic procedures and therapeutic practices that may affect the pharmacological potential of the drug. Japan has been reluctant to accept foreign clinical data because of differences in diet, race and climate. On the other hand, it has relatively loose efficacy requirements, which has limited the acceptability of Japanese clinical results in other countries.

The FDA recently has implemented procedures for accelerated approval of all new drugs for life-threatening illnesses in certain circumstances. The new procedures are invoked when studies show promising signs of usefulness, based on analyses of surrogate markers whose fluctuations are indicative of disease progression, such as CD4 T-cell counts (an indicator of the strength of

a person's immune system and thus the progression of human immuno-deficiency virus or HIV infection) or HIV viral load tests such as HIV RNA levels in plasma. The difficulty is identifying appropriate markers, when definitive information on safety and efficacy is not yet available. Companies having had a drug approved under accelerated approval regulations are then required to conduct more definitive clinical end-point studies following product launch to confirm the drug's clinical benefit. If the company fails to show due diligence in conducting clinical end-point and post-marketing clinical trials or if these trials fail to demonstrate clinical benefit, such as incidence of opportunistic infection and survival, to the FDA's satisfaction, the FDA may withdraw its approval.

There have also been recent significant improvements in FDA approval for bio-pharmaceuticals. Previously, companies were required to identify an approved manufacturing plant and apply for an establishment licence for that site specifically, before approval of their product, thus increasing financial risk if the product was not approved. Another requirement included the inspection of every lot before release. In December 1995, the FDA announced that the Establishment Licensing and Lot by Lot Requirements would be repealed for "well-characterized" biotechnology-derived drugs. In March 1996, the FDA adopted new rules to further reduce approval hurdles for certain anticancer drugs. These drugs may be eligible for accelerated market approval if they are shown to shrink tumor size, even if the shrinkage is temporary, and companies no longer have to demonstrate either increased long-term survival rates or improved quality of life.

Europe has had a better reputation for the efficient approval of health care products than the U.S. FDA, making that area of the world often the first point of market entry. The recent establishment of the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) in London as the central decision body to provide an approval process that covers 15 national markets is expected to improve on this efficiency. The first bio-pharmaceuticals to go through the EMEA process — Serono's infertility treatment, Schering's beta interferon for treating multiple sclerosis and Rhône Poulenc Rorer's anticancer therapy Taxotere — were approved within one year of startup of the new agency.

There is some debate about the relative speed of the European and U.S. drug approval process. Although anecdotal comments suggest the FDA is slow, the U.S. General Accounting Office states that review times have shrunk considerably from 33 months in 1987 to 24 months in 1994, but are still significantly longer than the recent EMEA approvals. However, the FDA contends most comparisons are not valid: when the FDA grants approval, a company can immediately start marketing its product, whereas in Europe the company must then proceed to conclude pricing negotiations with the relevant authorities in the individual member states before marketing can take place. A notable FDA success story is Genentech's Pulmozyme, in which a joint review and coordinated decision process were undertaken with the Canadian Bureau of Biologics.

This product, a treatment for patients with cystic fibrosis, received marketing approval from the Health Protection Branch and the U.S. FDA in only nine months after submission of the Product Licensing Application and five and a half years after initial cloning of the gene that directs synthesis of the enzyme. The key to success was the early interaction of company scientists with cystic fibrosis specialists and with the regulatory authorities in both countries to identify clinical strategies and data requirements as the basis of trial design, plus the incorporation of quality-of-life and pharmaco-economic measures in the studies. Such meetings are now perceived as the basis for setting protocols, which, if successfully followed, should lead to approval.

Medical Devices/Diagnostics

Approval times for medical devices/diagnostics are up to three times longer in the U.S.: over 700 days compared with 80–120 days in Europe, provided that the manufacturer has passed an EU facility inspection. *In vitro* diagnostics have essentially been unregulated outside North America because the onus is on the market to validate their value, whereas U.S. authorities require proof that the tests do certain things accurately and consistently. The FDA requires clinical trial data for all novel diagnostics but, in Canada and most European countries, the manufacturer currently needs only notification of marketing. New, lower-risk devices have entered the EU with no delay once a manufacturer has passed the initial facility inspection, while similar products take about six months to get approval in the U.S. In addition, diagnostics sold in the U.S. must comply with U.S. current good manufacturing practice (cGMP) regulations, but at present there are no similar restrictions in other countries, including Canada.

In Canada, *in vitro* diagnostic (IVD) products will be subject to new regulations utilizing risk-based classification, which come into force in April 1998. Classes III and IV will require submission of clinical data to satisfy the premarket approval process (PMA). At the present time, IVDs are subject to notification only, except HIV test kits. Good manufacturing practice (GMP) requirements are scheduled to be implemented by year 2001.

In the U.S., there are three risk classes of medical devices — I, II and III. New devices enter the market in one of two ways: through a premarket notification process authorized under section 510(k) of the U.S. *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*; and through a more extensive premarket approval application (PMA).

Under the 510(k) process, the FDA must determine whether a device is “substantially equivalent” to a device that is already legally marketed. A manufacturer using the premarket notification process informs the FDA about the device and why any changes in its device can be made safely. (Some low-risk devices have been exempted from premarket notification.) If the FDA finds the device to be “substantially equivalent,” the manufacturer may market the device and must then

comply with GMP requirements to ensure that the device is properly made. More than 90 percent of all devices enter the market under the premarket notification process. The more extensive PMA is targeted toward Class III devices.

Diagnostic products sold in the U.S. for research use only do not require FDA approval prior to marketing, but must be properly labelled as such. The FDA has begun to impose new distribution requirements and procedures on companies selling research-only products, including that the seller receive specified certifications from its customers about their intended use for it.

Until recently, U.S.-manufactured medical products that had not received U.S. FDA approval for sale in the U.S. could not be sold abroad, even if the product had received marketing approval in the country for which it was destined. This provided a strong incentive for these firms to establish production facilities as well as their clinical trials and research activities overseas. The Irish and Netherlands governments, for example, highlighted FDA regulatory delays to attract U.S. businesses. However, an amendment attached to the budget bill recently signed by President Clinton states that these products can be exported anywhere in the world, provided that they have received marketing approval from regulatory authorities in the EU or any one of seven countries who have reviewing procedures that are internationally recognized as competent: Canada, Japan, Australia, Israel, Switzerland, South Africa and New Zealand. Implementation of this amendment depends on how the FDA interprets some of the more complex provisions and how diligently it chooses to administer it.

The EU regulatory framework requires a product to conform to the essential requirements laid down by a relevant directive. The method of demonstrating conformity varies from directive to directive and from product class to product class, but normally involves a combination of:

- manufacturer's self-certification
- third-party audit of the manufacturer's quality system and
- third-party testing of the product.

The EU system is based on the ISO 9000 series of standards (Quality Management), in Europe designated as EN29000 series and EN45000 series (testing laboratories and certification bodies), under which a facility can be certified by the third party "Notified Body" to the effect the facility/company meets the standards' requirements for Quality Management. The underlying principle is that if a company has all the necessary function, checks and balances in place, the end products will be reliable and meet the quality expectations.

At present, the EU requirements for *in vitro* diagnostics vary among member states. The new *In Vitro* Diagnostics Directive (IVDD) is in the final stages of development and is based on a risk classification schema. Final adoption was delayed because of difficulties to achieve a common position and is expected by the end of 1997, with a one-year period for national implementation and a two-year transition period. Definitions and essential requirements need some further refinements.

A mandate to CEN/CENELEC (Comité européen de normalisation/Comité européen de normalisation électronique) (standards writing committees) is under preparation for the development of harmonized European Standards on performance evaluation, traceability of reference materials, sterility/microbiological status, stability testing, labelling, IVDs for self-testing/glucometers, devices for blood grouping, HIV markers, rubella, toxoplasmosis markers, etc.

Some changes are anticipated with the implementation of new European directives on product registration. Several elements of the regulations, such as whether all reagents, packaging and instructions are to be printed in the language of the country where the product is used, will present difficulty to manufacturers. Other countries (Australia, Japan, South Africa and China) have indicated they will base their regulation procedures on the European system.

Agri-food

The U.S. has less restrictive regulatory hurdles regarding field trials or to the introduction of ag-bio-tech products. Three separate government agencies regulate the development and commercialization of genetically engineered agricultural and food products: the Department of Agriculture (USDA) for field trials, the Environmental Protection Agency (EPA) for microbial pesticides and genetically pest-resistant plants, and the FDA to determine the safety of food and food additives. The FDA regulates products on the basis of their characteristics rather than on the process used, and therefore does not concern itself with whether the product is produced via genetic engineering or not. However, a food that contains a new protein could be subject to regulation as a new food additive. This is of particular concern for any new food that contains a gene product with reasonable potential for causing allergic reactions such as those derived from peanuts or strawberries. The USDA's regulatory rules extend to the importation, interstate commerce and environmental release of any organism that poses a potential threat to U.S. agriculture. For many genetically engineered crops, these activities require a simple notification. To commercialize a crop that falls under the USDA's rules, the crop must be exempted from further regulation by a formal petition process.

Examples of transgenic crops that have received FDA approval at time of writing include: Asgrow's virus-resistant squash; Calgene's delayed-ripening tomato and bromoxynil-tolerant cotton;

Monsanto's delayed-ripening tomato, insect-resistant potato and herbicide-tolerant soybean; DNA Plant Technology's delayed-ripening tomato; Zeneca's delayed-softening tomato; and Ciba's insect-resistant corn.

The EPA has designated as plant pesticides certain novel pesticidal substances genetically introduced into plants for the purpose of protecting against pests and disease, along with the genetic material necessary to produce the substance. It plans to focus its attention on those plant pesticides posing new exposures and greatest potential for adverse effects. Exempted from the regulations under the U.S. *Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act* are those plant pesticides that have been derived from a closely related plant, those that would not result in adverse effects to non-target organisms because they are primarily affecting the plant and coat proteins from plant viruses when produced in plants for virus coat protein mediated resistance. Under the U.S. *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, which governs pesticide tolerance in food, similar exemptions apply. The regulations also contain general guidance on labelling, which would be comparable with those for conventional pesticides; for example, packaging for a bag of seeds would inform farmers of the type of pesticides that the plant will produce and against which pests it is active. With respect to field trials, developers would be required to obtain an Experimental Use Permit before testing on a site greater than 10 acres (4 ha) or greater than a cumulative 50 acres (20 ha) for multiple-site tests.

The problem of insect resistance to pesticides is a worldwide concern. Until recently, the U.S. EPA has not mandated pesticide resistance criteria in its registration process but has worked with companies that have voluntarily submitted a pest management resistance strategy to develop appropriate labels advising users on ways to avoid or delay the onset of resistance. However, in May 1995, NewLeaf Russett Burbank potatoes became the first genetically modified insect-resistant crop to receive full regulatory approval. During the review, unlike in reviews of previous microbial or chemical insecticides, the EPA considered the risk of insect resistance as part of its regulatory assessment. It also required those firms marketing Bt-producing cotton to ensure that non-Bt cotton is planted as a refuge. (The theory is that insects developing resistance to Bt will mate with Bt-susceptible insects coming from nearby non-Bt plants, generating offspring that are less resistant to Bt.) For this strategy to work, it is important that the refugia are large enough and in the right places and that the cotton expresses Bt at high enough levels to kill both susceptible and less resistant insects.

The Canadian regulatory system is comparable with that in the U.S. in most areas, with few real differences. The main differences affect:

- naturally occurring biofertilizers and biofeeds, which are regulated at the federal level in Canada but at the state level in the U.S.

- transgenic plants with pesticidal characteristics, which are regulated as plants under the *Seeds Act* in Canada but under the *Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act* in the U.S.; the requirements for registration are virtually the same
- the speed of registration for veterinary biologics, biological pesticides and microbial supplements, which has been generally slower in Canada, but the gap has narrowed.

The regulatory situation in Europe for agri-food products, relative to health care approvals, is complicated and in a state of flux. Currently, any regulatory changes have to be agreed by the Commission, the EU Council of Ministers and the European Parliament, a lengthy procedure. A further problem is that the same legislative requirements — Directive 90/220EEC concerning the deliberate release of genetically modified organisms into the environment — are interpreted differently by EU member states. Directive 90/220 has been identified as a significant barrier to the approval of genetically modified agri-food products and is currently under review. Whereas the U.S. regulatory process is generally focussed on products, these directives are focussed on the process. An indication of the greater difficulties in the regulatory environment in the EU is the disparity in the number of field releases: over 500 in the EU between 1992 and 1995, about the same number as in Canada in 1995 alone.

A genetically engineered product must go through several poorly defined steps on its way to commercialization. The first step in the approval process is to secure permission for field trials from the appropriate country but the willingness varies (France, Belgium and the U.K. are relatively open while Germany is much more resistant). Permits are required from all countries in which trials are to take place, rather than getting one EU-wide centralized permit. The developer then must obtain permits for enlarging the trials and preparing the crop for marketing. At this stage, the dossier is handed for assessment to a member state, where it will first be assessed; the approach involves obtaining approval in one member state and then gaining EU-wide approval. That first country's recommendation is then subject to approval from all member states. EU countries can raise objections to granting blanket EU marketing approval. Finally, the new seeds must go through the normal seed registration procedures for each individual country in which they are to be sold.

Europe gave the world's first marketing clearance to a genetically modified crop when it approved tobacco plants modified to tolerate the herbicide bromoxynil. However, only one of these products has yet reached the marketplace — a tomato paste based on a modified tomato developed by Zeneca, which is now on sale in British supermarkets. Britain has been at the forefront in getting genetically modified seeds through the pan-European approval process and in streamlining regulatory requirements for field trials.

In Japan, experiments and field trials involving recombinant organisms are regulated by several agencies: the Ministry of Education, Science and Culture (research in academia), the Science and Technology Agency (research in institutes and private sector), the Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, the Ministry of Health or the Ministry of International Trade and Industry, depending on the product category. Food products are under the jurisdiction of the Ministry of Health. Requirements for field tests are stricter than in other jurisdictions, and only six trials have been approved to date. Guidelines for the regulation of recombinant food products are still under development. In September 1994, importation of rennet from genetically engineered organisms was approved. Other imported products are under consideration (e.g. recombinant oilseed canola).

The question of whether genetically engineered foods should be labelled as such has been controversial around the world. The EU and the European Parliament had recently agreed that labelling will be needed only on foods that contain “live” genetically engineered cells. Foods without “live” cells will also be labelled if they differ from conventional foods beyond “accepted limits of natural variation” or if they cause specific nutritional or ethical concerns for consumers, such as potential for allergies. Many consumers were dissatisfied because the regulations are open to interpretation, with few safety guarantees. The issue is still undecided in Japan. However, as a result of the “mad cow” crisis, the European Commission recently adopted proposals that genetically engineered seeds will have to be labelled as such. The new rules do not apply to crops already approved for EU sale, products awaiting approval or on the resulting crops or foods but, by forcing producers to label the original seed, it will enable users down the food chain to identify the source. The Commission planned to update the current directive on genetically modified foodstuffs by mid-1997 and produce a framework document on EU policy for every stage of the food supply chain from farm to consumer. If the FDA reverses itself on the labelling question, these products may have greater difficulty gaining consumer acceptance. Further, the added cost and handling complexity of segregating biotech foods during distribution and processing would make it more difficult for such products to achieve significant market share.

Bioremediation

Canada is different from the U.S. or European countries in that it requires notification prior to import or “manufacture” of naturally occurring micro-organisms (specifically, those not already in commercial use in Canada during the period January 1, 1984 to December 31, 1986). Also, Canada has been divided into a number of ecozones, while the continental U.S. is considered as one ecozone. These two factors may increase the cost of carrying out bioremediation in Canada using naturally occurring organisms, relative to costs in the U.S. or Europe.

Annex D

PATENT ISSUES

Dominant Patents Controlling Enabling Technologies

Most bio-pharmaceutical products are natural proteins based on the cloning of human genes. Consequently, patent protection has tended to focus on the genes encoding therapeutic proteins, isolated and purified DNA sequences, various vectors to insert such sequences into production cell lines, cell lines modified by the insertion of these sequences and methods of propagating cells. Diagnostic companies focus on the discovery of a new antigen, which is a marker for a specific disease and the development of a monoclonal antibody to detect this antigen or a new DNA/RNA diagnostic methodology, filing patents on specific antigens, enzymes and protein sequences. In agriculture biotechnology, many basic development tools such as antisense or the *Agrobacterium* transformation system are held by others or are subject to complex patent disputes that may take years to resolve in the international arena. For example, antisense technology used to “turn off” genes in products such as controlled-ripening tomatoes and products with novel colours is subject to a legal battle between Enzo Biochem, Calgene and Zeneca. A similar situation is the four-way patent litigation involving the *Agrobacterium* transformation system. Any company needing access to these key technologies to commercialize a product must choose which of the contenders to license from. A company needs to explore intellectual property for possible infringement before investing significant research dollars.

Broad Biotechnology Patents

There is a widespread view in the industry that too many broadly based patents have been issued on basic enabling technology. Broadly based patents are more likely to be challenged if licensing is difficult or expensive, thus raising the possibility of being shut out of markets. Gene Therapy Inc. of the U.S., for example, was granted a sweeping patent covering techniques for all methods of *ex vivo* human gene therapy with human cells that have been genetically engineered *in vitro* to express a therapeutic protein. Because three quarters of gene therapies approved for clinical trials involve *ex vivo* therapies, litigation is expected from competing companies. Other examples include the U.S. patent granted to Agracetus covering genetically engineered cotton, the first patent covering all transgenic forms of a single crop; a broad patent to Agracetus granted by the European Patent Office (EPO) covering genetically engineered soybean; Calgene’s patent for *Brassica* transformation granting broad rights to all transformed varieties of this particular crop with a particular trait; Mycogen’s broad patent covering any method of modifying *Bacillus thuringiensis* gene sequences for making plants resistant to insects; and patent filings in Europe (and reportedly the U.S.) by Pioneer for transformed

canola. The ability of industry to obtain broad patents in the future is unclear. The House of Lords in the U.K. recently invalidated Biogen's British patent to all recombinant DNA molecules coding for hepatitis B antigens on the basis of being overly broad. However, in most other EU countries, patent decisions are governed by the European Patent Convention (EPC), under which a patent cannot be challenged on the breadth of its claims once it has been issued. Recent attempts by industry to change this rule were unsuccessful. In the U.S., patents can be challenged on the basis they are too broad, and the Commissioner of Patents and Trade-marks can personally require a re-examination of controversial patents. The U.S. Patent Office revoked Agracetus's cotton patent in 1994, but the issue is under appeal.

Revisions to U.S. Patent Law

As a result of World Trade Organization (WTO) negotiations, patent terms for applications filed on or after June 8, 1995, will extend 20 years from date of filing. Formerly, the term was 17 years from the date the patent was granted. Under the new provisions, companies have an incentive to accelerate the patent review process in order to get the most of the 20-year term. The former strategy was to delay the process to postpone the start of the 17-year period until the covered invention was closer to commercialization. This was of particular value to the pharmaceutical industry, which tended to divide the original application into separate applications, one for a product and another for that product's specified use. This practice enabled firms to first obtain a patent on a compound and then later a separate patent for use of that compound, thus effectively increasing the period of protection by several years. A delay in patent prosecution was particularly onerous for competitors, because in the U.S. patent applications are secret until the patent is granted, which could take up to four years. This procedure forces those firms that have developed the technology independently to obtain a licence from the patent holder. The U.S. Patent and Trade-mark Office has proposed limiting this advantage by publishing applications 18 months after filing. In response to the U.S. biotechnology industry, the House Subcommittee on Courts and Intellectual Property introduced a bill that would extend patent exclusivity past the legislated 20 years to compensate for delays in patent processing.

Higher Life Forms

Attempts to patent biotechnological inventions have challenged traditional patent law principles. The special nature of living matter and the ability to self-replicate distinguishes biotechnology from other fields. The U.S. Patent and Trade-mark Office granted a patent on a plant in 1985 and a transgenic animal (the Harvard onco-mouse) in 1988. To date, the U.S. has granted approximately 175 patents on plants, and there are more than 600 patents pending. Nine patents used in medical research have been granted but none yet on a farm animal. In Europe, plants may be patentable but plant varieties and traditional biological processes for the production of

plants and animals are excluded from protection. The EPO granted approximately 75 patents on plants and one patent on an animal, the Harvard onco-mouse, which patent is subject to opposition before the EPO. Japan has proceeded to grant patents on transgenic animals. The European situation is different because of the existence of Green or ecology parties in a number of countries and because of a specific provision in the EPC that can deny patents on public interest grounds. In addition, in Europe, notices of opposition may be filed for up to nine months after a patent is granted. No comparable statutory authority or procedure for objections exists in the U.S. or Canada.

In most EU countries, patenting decisions are broadly governed by the provisions of the EPC, to which some non-EU countries are signatories as well. Patent decisions under the EPC are made by the EPO. Since 1988, the EU has attempted to draw up a harmonized biotechnology patent system but in March 1995, the European Parliament rejected the proposed EU directive on “The Legal Protection of Biotechnological Inventions.” The proposal codified principles for granting patents for genetically engineered plants and animals as well as the patentability of plant and animal varieties. Although many in the industry were in favour of a more clearly defined patent system, they also felt that the directive had become watered down because of numerous compromises. They preferred instead to work within the current system of EPO case law, filing through the EPO or with individual patent agencies. The EPO recently changed its interpretation of what constitutes a plant versus a plant variety (varieties are excluded from patentability under the terms of the European Patent Convention of 1973) by ruling that a patent granted to Plant Genetic Systems and Biogen for producing herbicide-resistant plants through genetic engineering cannot cover plants and seeds from the patented process. It is thought that the reason for the ruling might be a reinterpretation of the term “plant,” which by definition could incorporate varieties and therefore be unpatentable.

Like Europe, the Canadian Intellectual Property Office has denied patents on higher life forms, cautiously interpreting patent law to provide protection only to new microbial life forms such as bacteria, yeast, moulds, fungi, algae, cell lines, viruses, protozoa, genes, plasmid, vectors and other nucleic acid fragments, but not to transgenic plants and animals. Processes for producing plants and animals that require significant technical intervention may be patentable, but traditional biological breeding techniques are not. There is no legislation specifically supporting this position, and court decisions are ambiguous.

While in the U.S. and Japan a plant variety may be patentable, this is not the case in Canada, which has limited the legal protection available to new varieties in certain plant categories via breeders' rights legislation. To stimulate plant breeding in Canada, to provide Canadian producers access to foreign varieties and to facilitate protection of Canadian varieties in other

countries, the *Plant Breeders' Rights Act* was proclaimed on August 1, 1990. The regulations initially provided protection for new varieties in the following categories of plants: canola, wheat, soybean, potato, chrysanthemum and rose. They have since been expanded to now include 39 crop categories (65 percent horticultural, for example, dianthus, poinsettia, and 35 percent agricultural, for example, strawberry, barley, flax). The Act provides a form of protection for new plant varieties that are distinct, uniform and stable. The rights holder can prevent others from selling or producing for sale in Canada, from propagating material of the new variety and from making repeated use of the protected variety to produce commercially another plant variety. Intellectual property protection in the form of plant breeders' rights is weaker than under patents because the rights extend only to the commercial trading of the reproductive material of the specific variety. Plant breeders' rights have important limits designed to facilitate continued improvement of protected varieties. Under a breeders' exemption in the Act, any protected plant variety can freely be used by others for the purpose of breeding other varieties; however, a U.S. patent provides an exclusive right to exclude all others from commercial exploitation of the invention. Another important feature is a provision that allows farmers to save or sell seed they have produced themselves for future planting, a possibility that U.S. patents would exclude. In Canada, plants *per se* are not patentable, but their genes and cell lines are.

Annex E

KEY FIRMS AND ASSOCIATIONS

Allelix Bio-pharmaceuticals is developing recombinant parathyroid hormone for treatment of osteoporosis, and is in phase I/II trials for treatment of cytomegalovirus (CMV) infection. It is also involved in research on various neurological diseases.

Alta Genetics is involved in the production and marketing of bull semen, cow embryos and research in embryo transfer and reproductive technologies.

Beak Consultants, SENES Consultants and **Biogénie** are leaders in the application of biotechnology for solving environmental problems.

Biochem Pharma has received FDA approval for 3TC for treating AIDS in combination with AZT and is pursuing work on the same product for treatment of hepatitis B. It also produces vaccines for the Canadian market and diagnostic kits for infectious diseases and associated laboratory instruments.

Biomira is developing colorectal and breast cancer vaccines and is marketing *in vitro* diagnostic tests for detection of breast cancer, sexually transmitted diseases and various hepatitis markers.

Cobequid markets aquaculture vaccines throughout the world.

Diagnostic Chemicals is a major supplier of diagnostic reagents and enzymes.

Hemosol is developing a line of cross-linked human haemoglobin products as red blood cell substitutes.

Microbix Biosystems manufactures infectious disease antigens for diagnostic kit manufacturers worldwide.

Pasteur Mérieux Connaught Canada, with research and manufacturing operations in Toronto and Pennsylvania, is Canada's largest producer of adult and pediatric vaccines and other biological products.

Phoenix International Life Sciences is one of the largest North American contract research organizations supplying clinical research and bio-analytical services to pharmaceutical and bio-pharmaceutical industries.

QLT Phototherapeutics has received approval for the use of photodynamic therapy in the treatment of bladder and esophageal cancer and is working on diseases of the skin and eyes.

SemBioSys Genetics is developing genetically engineered canola seeds carrying therapeutic proteins such as the anticoagulant hirudin.

Spectral Diagnostics has received FDA approval to market rapid format tests for the detection of heart attacks and other acute cardiac events.

The **Industrial Biotechnology Association of Canada** (IBAC) represents 61 organizations (26 bio-pharmaceutical firms, nine agriculture, 20 consultants, and six associations and government organizations) on national advocacy issues such as regulations and public awareness.

Regional associations include the **British Columbia Biotechnology Alliance** in Vancouver, **Ag-West Biotech** in Saskatoon, the **Toronto Biotechnology Initiative**, the **Quebec Association of Bio-Industries** in Montreal and the **Nova Scotia Biotech Working Group** in Centreville.

The **Canadian Institute of Biotechnology** in Ottawa, funded through Industry Canada's Technology Outreach Program, is involved in networking, biotechnology promotion and technology diffusion.

Phoenix International Life Sciences est l'une des plus grandes organisations de recherche à contrat en Amérique du Nord. Elle vend ses travaux de recherche clinique et ses services de bio-analyse aux industries pharmaceutique et biopharmaceutique.

QLT Phototherapeutics a été autorisée à utiliser une thérapie photodynamique servant au traitement du cancer de la vésicule biliaire et de l'écosphage; elle travaille en outre au traitement de maladies des yeux et de la peau.

SemBioSys Genetics étudie des souches de colza canola recombinantes intégrant des protéines thérapeutiques telles que l'anticoagulant hirudin.

Spectral Diagnostics a reçu l'approbation de la FDA pour commercialiser des tests de format rapides permettant de détecter des crises cardiaques et d'autres accidents coronariens graves.

L'**Association canadienne de l'industrie de la biotechnologie** (ACIB) représente 61 organismes (26 entreprises biopharmaceutiques, 9 en agriculture, 20 cabinets d'experts-conseils et 6 associations et organisations gouvernementales) dont elle défend les intérêts sur des questions de portée nationale, comme celles de la réglementation et de la sensibilisation du public.

Il y a aussi des associations régionales telles que la **British Columbia Biotechnology Alliance** de Vancouver, **Ag-West Biotech** à Saskatoon, la **Toronto Biotechnology Initiative**, l'**Association québécoise des bio-industries** à Montréal et le **Nova Scotia Biotech Working Group** à Centreville.

L'**Institut canadien de biotechnologie**, d'Ottawa, financé par l'entremise du Programme de la mise en valeur de la technologie, s'occupe de réseautage, de promotion de la biotechnologie et de diffusion de la technologie.

Annexe E PRINCIPALES ENTREPRISES ET ASSOCIATIONS

Allelix Bio-pharmaceuticals élabore des hormones parathyroïdes recombinantes pour le traitement de l'ostéoporose, et elle procède à des essais de phase I et II en vue du traitement de l'infection par le cytomégalovirus (CMV). La société effectue aussi des recherches portant sur diverses maladies neurologiques.

Alta Genetics participe à la production et à la commercialisation de sperme bovin et d'embryons de vaches; elle travaille aussi à des recherches sur le transfert des embryons et sur les techniques de reproduction.

Beak Consultants, SENES Consultants et Biogénie sont des chefs de file dans l'application de la biotechnologie aux problèmes à régler en matière environnementale.

Biochem Pharma a reçu l'approbation de la FDA pour son produit 3TC, destiné au traitement du sida en combinaison avec l'AZT. Elle poursuit aussi des travaux du même ordre pour le traitement de l'hépatite B. En outre, elle produit des vaccins pour le marché canadien, ainsi que des trousses de diagnostic de maladies infectieuses et des instruments de laboratoire connexes.

Biomitra élabore des vaccins de lutte contre le cancer colorectal et du sein; la société commercialise des tests de diagnostic *in vitro* visant à déceler le cancer du sein, les maladies transmissibles sexuellement et divers marqueurs de l'hépatite.

Cobequid vend des vaccins d'aquaculture dans le monde entier.

Diagnostic Chemicals est un gros fournisseur de réactifs et d'enzymes pour diagnostic.

Hemosol procède au développement d'une gamme de produits d'hémoglobuline humains croisés devant servir de succédanés des globules rouges.

Microbix Biosystems fabrique des antigènes de maladies infectieuses pour le compte de fabricants mondiaux de trousses de diagnostic.

Pasteur-Mérieux Connaught Canada, avec ses installations de recherche et de production à Toronto et en Pennsylvanie, est le plus important fabricant canadien de vaccins pour adultes et pour enfants, et d'autres produits biologiques.

comporte en effet d'importantes limites, destinées à permettre l'amélioration des variétés protégées. En vertu d'une exemption s'appliquant aux généticiens-sélectionneurs, n'importe quelle variété protégée peut être utilisée librement pour l'amélioration d'autres plantes. Aux États-Unis, un brevet confère le droit exclusif d'empêcher l'exploitation commerciale de l'invention par un tiers. En outre, une disposition permet aux agriculteurs de conserver ou de vendre des graines qu'ils ont produites eux-mêmes et qui serviront à d'autres cultures, possibilité qu'excluent les brevets américains. Au Canada, les plantes elles-mêmes ne sont pas brevetables, contrairement à leurs gènes et à leurs lignées cellulaires.

européen des brevets et continuer à déposer leurs demandes auprès de l'Office ou de bureaux indépendants. L'Office européen des brevets a récemment changé son interprétation de la différence entre une plante et un cultivar (en vertu de la Convention sur le brevet européen de 1973, les cultivars n'étaient pas brevetables). Elle a en effet statué qu'un brevet accordé à Plant Genetic Systems et à Biogen, pour la production par recombinaison *in vitro* de plantes résistant aux herbicides, ne pouvait s'appliquer aux plantes et aux graines obtenues par ce procédé. On croit que cette décision résulte d'une nouvelle interprétation du terme « plante », qui, par définition, pouvait désigner des cultivars et, par voie de conséquence, rendre cette invention non brevetable.

Comme les instances européennes, l'Office de la propriété intellectuelle du Canada refuse de breveter des formes de vie supérieures. Il fait preuve de prudence dans l'interprétation du droit des brevets, afin de n'accorder une protection qu'aux nouvelles formes de vie microbienne — comme les bactéries, les levures, les moisissures, les champignons, les algues, les lignées cellulaires, les virus, les protozoaires, les plasmides, les vecteurs et d'autres fragments d'acide nucléique. Les plantes et les animaux transgéniques demeurent non brevetables. Ainsi, des procédés exigeant une intervention humaine importante pour produire des plantes et des animaux sont parfois brevetables, mais les techniques de reproduction biologique classiques ne le sont pas. Cependant, aucune loi particulière ne régit cette ligne de conduite et les jugements des tribunaux sont souvent ambigus.

Bien qu'un cultivar puisse être brevetable aux États-Unis et au Japon, ce n'est pas le cas au Canada, où l'on a restreint, au moyen d'une loi sur la protection des obtentions végétales, la protection accordée aux nouvelles variétés à certaines catégories de plantes. En effet, le 1^{er} août 1990, on a promulgué la *Loi sur la protection des obtentions végétales* pour favoriser l'amélioration des plantes, permettre aux producteurs de se procurer des variétés étrangères et faciliter la protection des variétés canadiennes. Au départ, cette loi assurait la protection de nouvelles variétés dans les catégories suivantes : le colza canola, le blé, le soja, la pomme de terre, les chrysanthèmes et les roses. Depuis lors, cette protection a été étendue à 39 catégories de plantes (65 p. 100 d'entre elles étant composées de variétés horticoles, comme les ceilllets et les poinsettias, et 35 p. 100, de variétés agricoles, comme les fraises, l'orge et le lin). Cette loi assure la protection de nouvelles variétés distinctes, uniformes et stables. Le titulaire des droits peut empêcher la vente ou la production de plantes destinées à la vente au Canada, la diffusion du matériel génétique de la nouvelle variété et son utilisation répétée pour la production commerciale d'une autre variété. Mais comme cette protection s'applique exclusivement au commerce du matériel génétique d'une variété particulière, ce type de droit ne protège pas la propriété intellectuelle aussi efficacement qu'un brevet. La protection des obtentions végétales

effets de ces retards, le bureau des brevets propose de publier les demandes 18 mois après leur dépôt. Par suite des pressions exercées par l'industrie américaine de la biotechnologie, le sous-comité de la Chambre sur les tribunaux et la propriété intellectuelle a présenté un projet de loi en vertu duquel l'exclusivité d'un brevet serait prolongée au-delà des 20 ans en vigueur, afin de compenser les retards dans le traitement des demandes.

Formes de vie supérieures

Les efforts pour faire breveter des inventions biotechnologiques remettent en question les principes traditionnels du droit des brevets. La nature particulière de la matière vivante et sa propriété d'autoréplication distinguent la biotechnologie des autres domaines. En 1985 et en 1988, le bureau des brevets américains a délivré des brevets s'appliquant respectivement à une plante et à une souris transgénique (l'onco-souris de Harvard). À ce jour, les Américains ont délivré quelque 175 brevets de plantes et l'on compte plus de 600 brevets en instance. On a délivré neuf brevets utilisés en recherche médicale, mais aucun d'entre eux ne s'applique à un animal de ferme. En Europe, les plantes peuvent faire l'objet d'un brevet, mais aucune protection n'est accordée aux cultivateurs ni aux procédés biologiques classiques utilisés pour la reproduction des plantes et des animaux. L'Office européen des brevets a délivré près de 75 brevets de plantes et un brevet s'appliquant à un animal, l'onco-souris de Harvard, qui fait l'objet d'un litige. Pour sa part, le Japon a commencé à délivrer des brevets s'appliquant à des animaux transgéniques. La situation est différente en Europe en raison de l'existence, dans un certain nombre de pays, de partis « verts », ou écologistes, et d'une disposition spécifique de la Convention sur le brevet européen en vertu de laquelle on peut refuser de délivrer un brevet au nom du bien public. D'autre part, en Europe, on a jusqu'à neuf mois, après la délivrance d'un brevet, pour déposer un avis d'opposition. Au Canada et aux États-Unis, il n'existe aucun moyen comparable de s'opposer à la délivrance d'un brevet.

Dans la plupart des pays de l'Union européenne, les décisions relatives aux brevets sont en grande partie régies par les dispositions de la Convention sur le brevet européen, dont certains pays tiers sont également signataires. En vertu de cette convention, les décisions relatives aux brevets sont prises par l'Office européen des brevets. Depuis 1988, l'Union européenne essaie de mettre sur pied un système harmonisé d'attribution des brevets dans le domaine de la biotechnologie, mais, en mars 1995, le Parlement européen a rejeté la directive sur la protection juridique des inventions biotechnologiques. Ce document codifiait les critères de brevetabilité s'appliquant aux plantes et aux animaux transgéniques ainsi qu'aux cultivateurs et aux clones. Même si bon nombre d'intervenants de l'industrie étaient en faveur de règles mieux définies, ils considéraient que les nombreux compromis intervenus avaient réduit la portée de cette directive. Ils préféreraient se conformer au système actuel de droit jurisprudentiel de l'Office

américain accordé à Agracetus relativement au coton transgénique, premier brevet à s'appliquer à toutes les variétés transgéniques d'une seule plante; un brevet général s'appliquant au soja transgénique, accordé à cette même société par l'Office européen des brevets; et le brevet de Calgene pour la transformation de l'espèce *Brassica*, assorti de droits extrêmement étendus sur toutes les variétés ayant acquis un caractère génétique particulier. Mentionnons également le brevet général de Mycogen, qui s'applique à toutes les techniques de modification des séquences de gènes du *Bacillus thuringiensis*, afin de produire des plantes résistant aux insectes; et la demande de brevet déposée en Europe (et apparemment aux États-Unis) par Pioneer pour le colza canola modifié. À l'avenir, il n'est pas certain qu'on continue d'attribuer des brevets aussi généraux. En Grande-Bretagne, la Chambre des lords a récemment invalidé, parce qu'elle le trouvait trop général, le brevet britannique de Biogen s'appliquant à toutes les molécules d'ADN recombinant codant pour les antigènes de l'hépatite B. Cependant, dans la plupart des pays de l'UE, les décisions en matière de brevets sont régies par la Convention sur le brevet européen, en vertu duquel on ne peut s'opposer à un brevet après sa délivrance, sous prétexte qu'il confère trop de droits au titulaire. Les tentatives récentes de l'industrie pour faire changer cette règle se sont soldées par un échec. Aux États-Unis, on peut s'opposer à la délivrance d'un brevet qu'on juge trop général. En outre, le commissaire aux brevets et aux marques de commerce peut exiger le réexamen des brevets controversés. Ainsi, en 1994, le bureau des brevets a invalidé le brevet relatif au coton d'Agracetus, mais cette décision vient d'être portée en appel.

Modification de la réglementation américaine en matière de brevets

À la suite des négociations de l'Organisation mondiale du commerce (OMC), les brevets ont désormais une durée de 20 ans, calculée à partir de la date du dépôt de la demande. Cette mesure s'applique aux demandes déposées depuis le 8 juin 1995. Auparavant, les brevets étaient valides pendant 17 ans à partir de la date de leur délivrance. En vertu de ces nouvelles dispositions, les entreprises seront incitées à accélérer le processus d'examen afin de profiter au maximum de la période de validité. Autrefois, on retardait ce processus afin que l'entrée en vigueur du brevet coïncide le plus possible avec la commercialisation de l'invention. Cette stratégie servirait particulièrement bien l'industrie pharmaceutique, qui avait tendance à diviser une demande originale en demandes séparées, soit une demande de brevet s'appliquant au produit et une autre, à son utilisation. Grâce à cette pratique, les entreprises obtenaient d'abord un brevet pour un composé, puis, plus tard, un brevet séparé régissant son utilisation, ce qui permettait de prolonger de plusieurs années la période de protection. Comme, aux États-Unis, es demandes restent confidentielles jusqu'à la délivrance du brevet, période pouvant atteindre jusqu'à quatre ans, les retards dans l'examen s'avaient particulièrement coûteux pour les concurrents. En effet, les entreprises qui avaient entre-temps mis au point une technique similaire se voyaient contraintes d'obtenir une licence du titulaire du brevet. Afin de limiter les

Annexe D BREVETS

Principaux brevets contrôlant les technologies habilitantes

La plupart des produits biopharmaceutiques sont des protéines naturelles obtenues par clonage de gènes humains. Par conséquent, la protection d'un brevet tend à s'appliquer surtout aux gènes codant des protéines utilisées à des fins thérapeutiques, telles que des séquences d'ADN isolées ou purifiées, différents vecteurs permettant d'insérer ces séquences dans des lignées cellulaires synthétiques, des lignées modifiées par ce procédé et des méthodes de multiplication des cellules. Les entreprises spécialisées dans le diagnostic se concentrent sur la découverte d'un nouvel antigène marqueur d'une maladie spécifique et sur le développement d'un anticorps monoclonal, qui détectera cet antigène, ou sur une nouvelle méthode de diagnostic d'ADN/ARN.

Elles déposent donc des demandes de brevet pour des antigènes, des enzymes et des séquences protéiques spécifiques. Dans le domaine de la biotechnologie appliquée à l'agriculture, de nombreux outils de développement essentiels, tels que les antisens ou la méthode de transfection par l'agrobactérie, sont protégés par des brevets, ou font l'objet de litiges complexes qu'on mettra des années à résoudre sur la scène internationale. Par exemple, l'utilisation de techniques faisant appel aux antisens pour « inhiber » l'expression des gènes, notamment pour la culture de tomates transgéniques ou de fruits et légumes aux couleurs nouvelles, fait l'objet d'un litige entre Enzo Biochem, Calgene et Zeneca. D'autre part, la transformation par l'agrobactérie fait l'objet d'un litige similaire impliquant quatre parties. Par conséquent, pour utiliser ces techniques clés dans le but de commercialiser un produit, une entreprise doit choisir à quelle partie adresser une demande de licence. Avant d'investir des sommes considérables en recherche, les entreprises doivent donc vérifier l'existence d'une propriété intellectuelle pour éviter toute violation des droits.

Brevets généraux en biotechnologie

Dans l'industrie, beaucoup sont d'avis qu'un trop grand nombre de brevets généraux en technologie habilitante de base ont été délivrés. La propriété de ce genre de brevet est d'autant plus susceptible d'être contestée que la licence est difficile à obtenir, ou chère, ce qui peut bloquer l'accès au marché. Par exemple, on a accordé un brevet général à la société américaine Gene Therapy Inc. pour des techniques utilisées dans toutes les thérapies géniques *ex vivo* au moyen de cellules humaines qui, après avoir été modifiées par recombinaison *in vitro*, expriment une protéine thérapeutique. Comme, le plus souvent, les thérapies génétiques pour lesquelles on a autorisé la réalisation d'essais cliniques sont des thérapies *ex vivo*, on prévoit que des litiges opposeront les entreprises concurrentes. On peut citer, à titre d'exemple, le brevet

Les lignes directrices visant la réglementation des produits alimentaires recombinants sont encore en cours d'élaboration. En septembre 1994, le Japon a approuvé l'importation de présure provenant d'organismes recombinés génétiquement. D'autres produits importés sont à l'étude, (notamment une variété recombinante de colza canola, un oléagineux).

La question de savoir si les aliments recombinés génétiquement doivent être étiquetés en tant que tels reste un sujet de débat dans le monde entier. L'Union européenne (UE) et le Parlement européen ont récemment convenu de n'exiger l'étiquetage que sur les aliments contenant des cellules recombinantes « vivantes ». Les aliments ne comprenant pas de cellules « vivantes » seront également étiquetés s'ils diffèrent des aliments traditionnels au-delà des « limites acceptées de variation naturelle », ou encore s'ils causent des inquiétudes alimentaires ou d'ordre éthique particulières, notamment en matière de risques d'allergie. De nombreux consommateurs étaient insatisfaits, trouvant que les règlements laissaient place à l'interprétation et ne donnaient que de faibles garanties en matière de sécurité. Au Japon, les autorités n'ont toujours pas tranché sur cette question. Cependant, par suite de la crise que l'épidémie de la « vache folle » a causée, la Commission européenne a tout récemment adopté des propositions voulant identifier, par étiquetage, les semences recombinantes. Les nouveaux règlements ne visent ni les récoltes dont la vente sur le territoire de l'UE est déjà approuvée ni les produits en cours d'approbation, ni même les récoltes ou les aliments qui en résulteront. Par contre, en forçant les producteurs à étiqueter les semences originales, ces règlements permettront aux utilisateurs, qui se trouvent à l'extrémité de la chaîne alimentaire, de reconnaître la source en question. La Commission prévoyait alors mettre à jour ses directives courantes sur les produits alimentaires recombinants avant le milieu de 1997 et produire un document cadre de la politique de l'UE portant sur chaque maillon de la chaîne alimentaire, du producteur agricole jusqu'au consommateur. Si la FDA change d'avis sur la question de l'étiquetage, ces produits pourraient subir un taux d'adoption mitigé des consommateurs. En outre, le coût supplémentaire et la complexité accrue de la maintenance que nécessite la séparation des aliments issus de la biotechnologie, au cours de la distribution et de la transformation, pourraient multiplier les difficultés inhérentes à l'obtention d'une part substantielle de marché par ces produits.

Biodégradation accélérée

Le Canada diffère des États-Unis et des pays européens : il exige le dépôt d'un avis préalable à l'importation ou à la « fabrication » de micro-organismes présents dans le milieu naturel (plus précisément ceux qui n'étaient pas déjà commercialisés au Canada entre le 1^{er} janvier 1984 et le 31 décembre 1986). Par ailleurs, le Canada est divisé en un certain nombre d'écozones, tandis que la partie continentale des États-Unis est considérée comme une seule écozone. En raison de ces deux facteurs, les activités canadiennes de bioréstauration à l'aide d'organismes présents dans le milieu naturel pourraient coûter plus cher que les activités parallèles menées aux États-Unis et en Europe.

Le processus réglementaire des États-Unis est axé sur les produits tandis que les directives européennes visent les moyens de production. Pour donner une idée des plus grandes difficultés inhérentes au cadre réglementaire en vigueur dans l'UE, mentionnons le grand écart entre le nombre des disséminations : plus de 500 dans l'UE entre 1992 et 1995, mais environ le même nombre en une seule année (1995) au Canada.

Pour être commercialisé, un produit de génie génétique doit passer par plusieurs étapes, souvent mal définies. La première étape du processus d'approbation est celle de l'obtention, auprès du pays concerné, de la permission de mener des essais en conditions réelles — et, à cet égard, tous les pays ne donnent pas aussi facilement leur accord (la France, la Belgique et le Royaume-Uni sont relativement ouverts à ce processus, tandis que l'Allemagne est beaucoup plus réticente). Il faut obtenir des permis dans tous les pays où l'on mènera des essais en conditions réelles, plutôt qu'un seul permis centralisé valable dans toute l'UE. Le promoteur doit ensuite obtenir des permis pour élargir ses parcelles d'essai et pour préparer la semente aux fins de sa mise en marché. À cette étape, le dossier doit être évalué par un pays membre où il sera évalué pour la première fois. La procédure prévoit l'obtention du permis dans un premier pays, puis l'octroi de permis dans l'ensemble de l'UE. La recommandation du premier pays est alors soumise à l'approbation de tous les États membres. Les pays de l'UE peuvent soulever des objections propres à empêcher la délivrance d'un permis général de mise en marché valable pour l'ensemble de l'Union. Enfin, la nouvelle semente doit passer par les étapes normales d'enregistrement de sementes de chacun des pays où elle sera commercialisée.

L'Europe a été le premier continent au monde à autoriser la commercialisation d'une culture biogénétique, lorsqu'elle a approuvé l'utilisation de plants de tabac recombinés pour tolérer l'herbicide bromoxynil. Cependant, un seul de ces produits a, à ce jour, réussi à faire son chemin jusqu'à la commercialisation, soit un concentré de tomate fabriqué à partir d'une tomate recombinée par Zeneca et qui est aujourd'hui en vente dans les supermarchés britanniques. La Grande-Bretagne se situe en tête des pays qui se sont lancés dans le processus d'homologation paneuropéenne des sementes modifiées génétiquement et elle travaille à la rationalisation des critères réglementaires applicables aux essais en conditions réelles.

Au Japon, plusieurs organismes réglementent le domaine des expériences et des essais en conditions réelles de sementes recombinées. Ce sont le ministère de l'éducation, des sciences et de la culture (recherches universitaires), l'agence des sciences et de la technologie (recherches au sein d'institutions scientifiques et du secteur privé), le ministère de l'agriculture, des forêts et des pêches, le ministère de la santé ou, selon la catégorie de produits envisagée, le ministère du commerce international et de l'industrie. Les exigences relatives aux essais en conditions réelles sont plus rigoureuses que dans les autres pays et, à ce jour, seulement six essais ont été autorisés.

afin d'élaborer un étiquetage approprié indiquant aux utilisateurs les moyens à prendre pour éviter ou retarder la propagation de cette résistance chez les insectes. Cependant, en mai 1995, les pommes de terre NewLeaf Russett Burbank sont devenues la première culture de recombinaison génétique résistant aux insectes à recevoir une pleine approbation réglementaire. Or, au cours de cet examen, contrairement à ce qui s'était passé dans les examens conduits auparavant sur des insecticides microbiens ou chimiques, l'EPA a tenu compte du risque de résistance des insectes dans son évaluation réglementaire. L'agence a également exigé des entreprises qui commercialisent du coton produisant du Bt qu'elles veillent à ce que des cultures de coton non modifiées (c.-à-d. ne produisant pas de Bt) soient également plantées en réserve. (La théorie étant que les insectes acquérant une tolérance au Bt s'accoupleront avec des sujets susceptibles de succomber au Bt, qui prospèrent sur des plants non traités poussant à proximité, et produiront des rejetons moins résistants au Bt.) Pour que cette stratégie fonctionne, il importe que les parcelles-témoin soient assez grandes, qu'elles soient situées aux bons endroits et que le coton libère le Bt en quantité suffisante pour tuer les insectes non résistants ou moins résistants.

Le système réglementaire canadien est comparable à celui des États-Unis dans la plupart des domaines de réglementation, avec quelques différences notables touchant notamment :

- les biofertilisants et les engrais biologiques dont la production est naturelle, lesquels sont réglementés au Canada par les instances fédérales et aux États-Unis, au niveau des États;
- les plantes transgéniques dotées de caractéristiques pesticides, réglementées au Canada en vertu de la *Loi sur les semences* et, aux États-Unis, en vertu de la *Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act*; mais les exigences d'enregistrement sont pour ainsi dire identiques;

- le temps d'enregistrement des produits vétérinaires biologiques, des pesticides biologiques et des suppléments microbiens, qui est plus long au Canada qu'aux États-Unis, bien que l'écart se soit quelque peu amenuisé.

En Europe, le cadre réglementaire de l'approbation des produits agroalimentaires, dans un contexte sanitaire, est relativement complexe; il est actuellement en cours de remaniement. Pour l'instant, tout changement réglementaire doit recevoir l'approbation de la Commission européenne, du Conseil des ministres de l'UE et du Parlement européen, ce qui occasionne de longs délais. Ajoutons à cela que chaque État membre de l'Union européenne interprète différemment les critères législatifs de base, soit la Directive 90-/220 de la CEE concernant la libération d'organismes génétiquement modifiés dans la nature. Les Européens reconnaissent que la Directive 90-220 représente un obstacle de taille à l'approbation de produits agroalimentaires de génie génétique, c'est pourquoi elle est en cours de révision.

des arachides ou des fraises. Les dispositions réglementaires de l'USDA portent sur l'importation, le commerce entre États et la diffusion dans l'environnement de tout organisme pouvant représenter une menace pour l'agriculture aux États-Unis. Dans bon nombre de cultures issues de manipulations génétiques ne requièrent qu'une simple notification. La commercialisation d'une culture visée par les règlements de l'USDA ne peut se faire que si la culture en question fait l'objet d'une demande officielle d'exemption réglementaire. Voici quelques exemples de cultures transgéniques qui jouissaient d'une approbation de la FDA au moment de la rédaction du présent document : la courge résistant aux virus (société Asgrow); la tomate à mûrissement retardé et le coton tolérant le bromoxynil (société Calgene); la tomate à mûrissement retardé, la pomme de terre résistant aux insectes et la fève soja tolérant les herbicides (société Monsanto); la tomate à mûrissement retardé (société DNA Plant Technology); la tomate à ramollissement différé (société Zeneca); le maïs résistant aux insectes (société CIBA).

L'EPA a désigné comme « pesticides des plantes » certaines substances antiparasitaires nouvelles, intégrées génétiquement aux plantes afin de les protéger des parasites et des maladies, en plus du matériel génétique nécessaire à la production de ces substances. Elle envisage de mettre l'accent sur les pesticides des plantes qui présentent de nouveaux risques ou ont le potentiel le plus élevé d'effets secondaires nocifs. Se trouvent exemptés des règlements découlant de la loi fédérale américaine sur les insecticides, les fongicides et les rodenticides (*Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act*), les pesticides des plantes dérivés d'une plante étroitement liée à la plante visée, ceux qui ne sont pas susceptibles de nuire à des organismes non cibles parce qu'ils touchent essentiellement la plante visée et les protéines de coque des virus des plantes, lorsqu'ils sont produits dans les plantes afin de les rendre résistantes aux protéines de coque virales. Des exemptions de même nature s'appliquent en vertu de la loi fédérale américaine sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (*Federal Food, Drug and Cosmetic Act*), qui régit la tolérance aux pesticides dans les aliments. Les règlements renforcent aussi des indications générales en matière d'étiquetage, comparables à celles visant les pesticides traditionnels. Ainsi, l'emballage d'un sac de semences informerait l'agriculteur du genre de pesticide que produira la plante et des parasites que vise le pesticide. Quant aux essais en conditions réelles, les promoteurs de ces produits devraient obtenir un permis d'utilisation expérimentale avant de procéder à des essais sur une parcelle de plus de 4 ha (10 acres) ou, dans le cas d'essais sur plusieurs parcelles, de plus de 20 ha (50 acres).

La résistance des insectes aux pesticides est un problème mondial. Jusqu'à récemment, l'EPA n'avait pas intégré de critères de résistance aux pesticides à son processus d'enregistrement, mais elle avait travaillé de concert avec les compagnies qui lui avaient volontairement soumis une stratégie de gestion des programmes d'épandage en fonction de la résistance parasitaire,

À l'heure actuelle, les exigences de l'UE en matière de produits de diagnostic *in vitro* varient d'un État membre à l'autre. La nouvelle directive en matière de diagnostic *in vitro*, fondée sur une schématisation de classification des risques, en est aux dernières étapes de mise au point. L'adoption finale de la directive tarde, compte tenu de la difficulté de trouver une position commune à tous les États, mais la directive devrait entrer en vigueur d'ici la fin de 1997, assortie d'une période de mise en œuvre nationale d'un an et d'une période de transition de deux ans. Il reste encore à préciser certaines définitions et certaines exigences essentielles.

L'UE est en train d'établir un mandat pour le CEN (Comité européen de normalisation) et le CENELEC (Comité européen de normalisation électrotechnique). Ce mandat visera l'élaboration de normes européennes harmonisées portant notamment sur l'évaluation du rendement, sur la possibilité de retracer les sources de référence, sur la stérilité et les conditions microbiologiques, sur les examens de stabilité, sur l'étiquetage, sur les produits DIV d'auto-contrôle et glucomètres, sur les dispositifs de groupement sanguin, et sur les marqueurs du VIH, de la rubéole et de la toxoplasmose.

On prévoit des changements dans la mise en œuvre des nouvelles directives européennes en matière d'enregistrement des produits. Différentes exigences en vertu de ces directives, par exemple l'obligation éventuelle de devoir indiquer tous les réactifs ainsi que les indications d'emballage et les instructions dans la langue du pays où le produit sera commercialisé, présenteront des difficultés pour les fabricants. Des pays comme l'Australie, le Japon, l'Afrique du Sud et la Chine ont indiqué leur intention de fonder leurs procédures réglementaires sur le système européen.

L'agroalimentaire

Les obstacles réglementaires américains sont moins restrictifs en ce qui touche les essais en conditions réelles ou les essais visant l'introduction de produits biotechnologiques dans le domaine agricole. Trois organismes publics distincts réglementent le développement et la commercialisation des produits agricoles et alimentaires génétiquement modifiés : le Department of Agriculture (USDA) pour les essais en conditions réelles, l'Environmental Protection Agency (EPA) pour les pesticides microbiens et les plantes génétiquement modifiées afin de résister aux parasites, et la FDA pour déterminer l'innocuité des aliments et des additifs alimentaires. La FDA réglemente les produits en fonction de leurs caractéristiques plutôt qu'en fonction des procédés utilisés; par conséquent, elle ne s'occupe pas de savoir si un produit quelconque est le fruit de manipulations génétiques ou pas. Cependant, les aliments renfermant une nouvelle protéine pourraient être assujettis à sa réglementation, en vertu des dispositions visant les nouveaux additifs alimentaires. Cela touche particulièrement tous les nouveaux aliments renfermant un produit génétique pouvant raisonnablement causer des réactions allergiques, comme c'est le cas

Les produits de diagnostic vendus aux États-Unis à des fins de recherche seulement ne requièrent pas d'approbation de la FDA avant leur commercialisation, mais cela doit être clairement indiqué sur l'étiquette. La FDA a commencé à imposer de nouvelles exigences et procédures de distribution pour les entreprises qui vendent des produits destinés à la recherche seulement. Elle exige notamment que les vendeurs reçoivent de leurs clients des attestations précises concernant l'usage prévu des produits.

Jusqu'à récemment, les produits médicaux fabriqués aux États-Unis qui n'avaient pas reçu l'approbation de la FDA pour distribution sur le territoire américain ne pouvaient être vendus à l'étranger, même si le produit avait reçu l'autorisation de mise en marché du pays auquel il était destiné. Cette disposition a fortement incité les entreprises de produits médicaux à établir à l'étranger leurs installations de production et leurs activités de recherche et d'essais cliniques. C'est ainsi que les gouvernements d'Irlande et des Pays-Bas, par exemple, ont mis l'accent sur les délais imposés par les règlements de la FDA afin d'attirer sur leur territoire des entreprises américaines. Cependant, un amendement au projet de loi budgétaire récemment ratifié par le président Clinton autorise désormais l'exportation de ces produits partout dans le monde, pourvu qu'ils aient reçu l'approbation de mise en marché des autorités réglementaires de l'UE ou de l'un des sept pays internationalement reconnus compétents en matière de procédures d'examen, soit le Canada, le Japon, l'Australie, Israël, la Suisse, l'Afrique du Sud et la Nouvelle-Zélande. La mise en œuvre de cette modification dépend de l'interprétation que fera la FDA des dispositions plus complexes et de la diligence avec laquelle elle décidera d'administrer cet amendement.

Le cadre réglementaire de l'UE exige que le produit soit conforme aux exigences de base qu'établit une directive appropriée. La méthode suivie pour faire la preuve de conformité varie selon la directive et selon la classe du produit, mais intègre néanmoins, en général, un ensemble de données :

- l'autocertification du fabricant;
- une vérification par des tiers du système d'assurance de la qualité du fabricant;
- un examen du produit par des tiers.

Le système en vigueur dans l'UE découle de la série des normes ISO-9000 (en matière de gestion de la qualité), connu en Europe sous le titre séries EN29000 et EN45000 (relatifs aux laboratoires d'examen et aux organismes d'accréditation), en vertu de quoi l'« organisme tiers avisé » peut certifier qu'une installation ou une compagnie observe bien les exigences normalisées de gestion de la qualité. Le principe sous-jacent veut que si une compagnie a instauré toutes les fonctions et tous les contrôles de vérification et de contre-vérification nécessaires, le produit final sera fiable et conforme aux normes de qualité.

à la réglementation, laissant dans ce cas le marché décider de leur valeur, alors que les autorités américaines exigent qu'on leur prouve que les essais donnent certains résultats, et ce, de façon exacte et cohérente. La FDA exige les données des essais cliniques de tous les nouveaux produits de diagnostic alors qu'au Canada et dans la plupart des pays européens les fabricants n'ont actuellement besoin que d'une notification de mise en marché. De nouveaux dispositifs à faible risque sont entrés sur le marché de l'UE sans délai après que le fabricant ait franchi avec succès le cap de l'inspection initiale de ses installations. Aux États-Unis, il faut compter six mois avant d'obtenir l'approbation de produits similaires. De plus, les produits de diagnostic vendus aux États-Unis doivent respecter la réglementation relative aux bonnes pratiques de fabrication courantes tandis que dans les autres pays, y compris le Canada, il n'existe actuellement aucune restriction de ce genre.

Au Canada, à partir d'avril 1998, les produits de diagnostic *in vitro* (DIV) seront assujettis à de nouveaux règlements fondés sur une classification des risques. Dans le cas des classes III et IV, le processus d'approbation de pré-commercialisation exigera le dépôt de données cliniques. Pour l'instant, à l'exception des trousses de dépistage du VIH, les produits DIV ne sont assujettis qu'à l'exigence de notification. Les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication devraient, quant à elles, entrer en vigueur d'ici l'an 2001.

Aux États-Unis, les dispositifs médicaux sont répartis en trois classes de risques (I, II et III). Les nouveaux dispositifs sont commercialisés selon l'une des deux procédures suivantes : en faisant appel à un mécanisme d'avis de pré-commercialisation, autorisé en vertu de l'article 510(k) de la loi américaine sur les aliments, drogues et produits cosmétiques, ou en présentant une demande d'approbation exhaustive de pré-commercialisation.

En vertu du processus prévu à l'article 510(k), la FDA doit déterminer si le dispositif proposé est « sensiblement équivalent » à un dispositif déjà légalement commercialisé. Le fabricant qui recourt à la procédure d'avis de pré-commercialisation renseigne la FDA sur le dispositif en question et l'informe des raisons pour lesquelles les modifications apportées au produit antérieurement approuvé peuvent être faites en toute sécurité. (Certains dispositifs à faible risque ont même été exemptés de cette exigence d'avis.) Si la FDA estime le dispositif « sensiblement équivalent », le fabricant peut mettre son produit en marché. Il doit alors observer les exigences relatives aux bonnes pratiques de fabrication pour faire en sorte que le dispositif soit produit de façon appropriée. Plus de 90 p. 100 des dispositifs et produits arrivent sur le marché au moyen de la procédure d'avis de pré-commercialisation. L'approbation exhaustive de pré-commercialisation concerne les dispositifs de classe III.

L'Europe jouit d'une meilleure fiche de service que la FDA en ce qui touche l'efficacité d'approbation des produits médicaux, ce qui fait que ce continent est souvent le point d'entrée sur le marché. La récente mise sur pied de l'Agence européenne d'évaluation des produits médicaux, à Londres, en tant qu'organe central décisionnel chargé de l'approbation de ces produits pour 15 marchés nationaux, devrait encore renforcer cette efficacité. Les premiers produits biopharmaceutiques à passer par le processus d'approbation de l'Agence, soit le traitement de la stérilité par Serono, le traitement de la sclérose en plaques à l'interféron *beta* par Schering et la thérapie anticancer Taxotère de Rhône-Poulenc-Koror, ont été approuvés moins d'un an après la création de cette agence.

Tous ne s'entendent pas sur la célérité respective de l'approbation des médicaments par les autorités européennes et américaines. Même si des commentaires isolés portent à croire que le processus de la FDA est lent, le General Accounting Office des États-Unis indique que les délais d'examen se sont considérablement raccourcis, passant de 33 mois en 1987 à 24 mois en 1994, mais qu'ils sont encore beaucoup plus longs que ceux dont témoignent les approbations récentes de l'Agence européenne d'évaluation des produits médicaux. Cependant, la FDA affirme que la plupart des comparaisons ne sont pas valables. Alors qu'aux États-Unis la compagnie peut immédiatement commercialiser son produit après approbation, en Europe, entre l'approbation et la mise en marche, la compagnie doit encore procéder à des négociations du prix du produit avec les autorités compétentes de chacun des pays membres. Mentionnons à cet égard la rapidité d'action de la FDA concernant le Pulmozyme, de Genentech. Dans ce dossier, la FDA avait mené une étude de concert avec le Bureau des produits biologiques du Canada, et ils avaient coordonné ensemble le processus décisionnel. La mise en marche de ce produit, un traitement des patients atteints de fibrose kystique, était approuvée par la Direction générale de la protection de la santé et par la FDA neuf mois seulement après le dépôt de la demande de licence, et cinq ans et demi après le premier clonage du gène responsable de la synthèse de l'enzyme. Ce succès découle essentiellement de la collaboration, dès les premiers stades, entre les spécialistes de la fibrose kystique et les autorités réglementaires des deux pays afin de cerner les stratégies cliniques et les exigences de données à la base des essais, ainsi que de l'intégration aux études de mesures de la qualité de la vie et de conditions pharmacoeconomiques. Ce genre de collaboration apparaît maintenant comme essentiel à l'établissement de protocoles qui, observés rigoureusement, devraient mener à l'approbation des produits.

Matériels médicaux et produits de diagnostic

Aux États-Unis, les délais d'approbation des matériels médicaux et des produits de diagnostic peuvent être trois fois plus longs qu'en Europe, soit plus de 700 jours contre 80 à 120 jours, pourvu que le fabricant ait subi une inspection de ses installations à la satisfaction des autorités de l'UE. Sauf aux États-Unis, les produits de diagnostic *in vitro* ont à toute fin pratique échappé

populations, aux procédures de diagnostic et aux pratiques thérapeutiques qui peuvent influencer le potentiel pharmacologique du médicament en question. (Le Japon hésite à accepter les données cliniques étrangères en raison de différences raciales, climatiques et de régime alimentaire. Par ailleurs, ce pays s'est doté d'exigences relativement libérales en matière d'efficacité, ce qui limite l'acceptation, par d'autres pays, des conclusions d'essais cliniques menés au Japon.

Récemment, la FDA a instauré — dans certaines circonstances — des procédures d'approbation accélérée de tous les nouveaux médicaments destinés au traitement des maladies graves. Ces procédures sont invoquées lorsque des études font état de signes prometteurs de leur efficacité, signes établis en fonction de marqueurs de substitution dont les fluctuations indiquent une progression de la maladie, comme le lymphocyte CD4 (un indicateur de la force du système immunitaire d'une personne, et par conséquent, de la progression du virus d'immunodéficience humaine chez cette personne, ou de son infection par le VIH) ou des examens de charge virale comme le niveau d'ARN du VIH dans le plasma. Il reste cependant difficile de déterminer des marqueurs appropriés alors que les données définitives en matière d'innocuité et d'efficacité ne sont pas encore disponibles. Les compagnies ayant bénéficié d'une approbation de médicament selon ce régime d'exception sont alors tenues de mener des études faisant état de résultats cliniques plus concluants, à la suite du lancement du médicament sur le marché, afin d'en confirmer les avantages cliniques. Si la compagnie ne fait pas preuve de diligence raisonnable dans la conduite des essais des résultats cliniques et des essais cliniques à poursuivre après la commercialisation, ou si ces essais ne prouvent pas les avantages cliniques concernant, par exemple, l'incidence d'infections opportunistes et de survie, et ce, à la satisfaction de la FDA, celle-ci peut lui retirer son approbation.

Récemment, le processus d'approbation de produits biopharmaceutiques de la FDA a également fait l'objet d'améliorations notables. Auparavant, les compagnies étaient tenues d'indiquer dans leurs demandes de licence dans quelle usine agréée elles envisageaient de fabriquer le produit. Comme cette indication était préalable à la fabrication du produit, le risque financier s'en trouvait accru en cas de non-approbation. Par ailleurs, la FDA exigeait l'inspection de chaque lot du produit en question avant sa commercialisation. En décembre 1995, la FDA a annoncé qu'elle renoncera à l'exigence d'identification de l'établissement et à celle du contrôle de chaque lot de produit, dans le cas de médicaments dérivés de processus biotechnologiques « bien caractérisés ». En mars 1996, la FDA a adopté de nouveaux règlements afin de réduire encore les obstacles à l'approbation de certains médicaments de lutte contre le cancer. Il est possible d'obtenir une approbation accélérée de mise en marché de ces médicaments si les compagnies arrivent à prouver que ces derniers réduisent la taille des tumeurs, même si cette réduction est temporaire. De plus, les compagnies n'ont plus à démontrer l'accroissement du taux de survie à long terme, ni l'amélioration de la qualité de la vie.

Annexe C POLITIQUES EN MATIÈRE DE RÉGLEMENTATION

Produits biologiques et biopharmaceutiques

La nature des problèmes inhérents aux biotechnologies diffère de celle des médicaments classiques. Quelque 50 p. 100 des produits biopharmaceutiques qui en étaient aux dernières étapes de mise au point n'ont pas réussi à se faire approuver. Plusieurs retours en arrière ont été rattachés à une mauvaise conception des études cliniques, à l'omission d'identifier les groupes de patients pour lesquels il était possible d'établir sans l'ombre d'un doute l'efficacité des produits à l'étude, et à l'absence de critères ou de résultats établis pour ces études. Comme nombre des études portent sur des indications ou des maladies au sujet desquelles aucune étude clinique antérieure n'a été contrôlée, il n'est pas possible de s'inspirer d'une marche à suivre permettant d'établir les indications, le genre de protocole pouvant leur être appliqué ou le genre d'effet secondaire prévisible. Plusieurs maladies ciblées sont des maladies pour lesquelles il n'existe aucun traitement adéquat. Par conséquent, il y a la plupart du temps absence de consensus quant à la conception ou à la détermination de certains aspects des études cliniques, tels que les résultats cliniques appropriés ou le délai de détermination des résultats relativement à la mortalité. Les essais cliniques mesurent habituellement l'efficacité d'un nouveau médicament en fonction de ses retombées cliniques, comme la durée de la survie, la progression de la maladie ou le décès. Or, les essais cliniques fondés sur des résultats cliniques peuvent prendre beaucoup de temps et nécessiter d'importantes populations de patients.

L'examen qu'impose la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, rigoureux et exigeant, nécessite la preuve de l'efficacité clinique. Cependant, de nombreuses autres autorités compétentes acceptent des marqueurs non cliniques ou de substitution au titre d'indicateurs indirects de l'évolution de l'état de santé. En outre, la FDA exige la présentation de deux études distinctes prouvant statistiquement l'efficacité substantielle des produits pour lesquels l'approbation est demandée, et cela, à partir de populations de patients distinctes ou d'orientations cliniques différentes, alors qu'une seule étude suffit dans d'autres pays. La FDA permet aux promoteurs de médicaments d'inclure des données provenant d'essais cliniques menés dans d'autres pays, mais au moins une des études doit avoir été menée aux États-Unis afin de valider les données provenant de l'étranger. Sont à la base de cette exigence les préoccupations de la FDA visant une certaine préférence des essais selon qu'ils sont conçus sur le sol américain, par opposition aux essais venant de l'étranger, une adhésion généralement mitigée aux protocoles cliniques en cours chez les chercheurs étrangers, la difficulté d'examiner et de vérifier les dossiers cliniques étrangers et certaines différences touchant les caractéristiques inhérentes aux

- des fabricants de bioréacteurs;
- des fournisseurs de nutriments;
- des firmes d'étude environnementale;

- des firmes ayant développé un savoir-faire exclusif pour résoudre leurs propres problèmes internes de déchets.

Étant donné que la biodégradation accélérée n'est qu'une option de traitement parmi d'autres, le marché tend à s'orienter vers le recrutement de firmes d'ingénieurs-conseils diversifiées, offrant toute la gamme de services possibles et ayant les compétences requises pour traiter non seulement avec les clients, mais aussi avec les instances de réglementation, les avocats, les compagnies d'assurance et les établissements de crédit.

À l'heure actuelle, les méthodes biologiques ne représentent pas plus de 1 à 2 p. 100 de tout le marché nord-américain d'épuration des déchets dangereux, et cette part n'augmentera que graduellement, alors qu'en Europe, surtout dans les pays nordiques, elles possèdent environ 8 p. 100 du marché. On estime que le marché mondial de la biodégradation accélérée s'élève à un montant situé entre 300 et 500 millions de dollars américains. Les États-Unis représentent environ 55 p. 100 du marché, suivis de l'Europe de l'Ouest avec 35 p. 100 et du Canada avec 7 p. 100. Les services représentent environ 75 p. 100 des dépenses d'épuration, et les produits achetés (micro-organismes, nutriments, stimulants, équipement, etc.), 25 p. 100. Le marché américain est stimulé par les efforts de l'EPA pour promouvoir les technologies novatrices, par l'épuration des citernes souterraines d'entreposage de l'essence, et par les dépenses que le gouvernement fédéral consacre aux lieux appartenant aux ministères de la Défense et de l'Énergie. En Europe, l'activité est surtout concentrée aux Pays-Bas, au Royaume-Uni, dans les pays nordiques et en Allemagne, qui ont adopté des politiques progressistes en matière d'épuration des déchets dangereux. Le Japon est resté relativement inactif en ce qui concerne la recherche sur la biorestauration. L'Europe de l'Est représente un très vaste marché en puissance, qui s'ouvrira à mesure que l'économie des différents pays se relâchera. Toutefois, la concurrence de l'UE promet d'être vive. Bien que certains débouchés puissent exister en Amérique latine, ses besoins environnementaux sont différents car il s'agit d'une région dont les pays commencent à peine à bâtir leur infrastructure environnementale; ils ont donc choisi de consacrer leurs ressources limitées aux besoins essentiels d'approvisionnement en eau et de traitement des eaux usées plutôt qu'à la dépollution des sites contaminés. Il est plus réaliste d'envisager des débouchés dans les États américains voisins.

Les projets de dépollution se déroulent habituellement en quatre étapes : analyse du lieu pour définir les paramètres géologiques; identification des produits dangereux; caractérisation du lieu pour mesurer l'ampleur de la contamination; plan de traitement particulier et surveillance. La complexité biologique et physique de l'environnement exige une équipe de recherche pluridisciplinaire composée de microbiologistes, d'écologistes, d'ingénieurs, d'hydrologues, de géochimistes et d'autres spécialistes.

Le marché est servi par :

- des firmes d'ingénieurs-conseils nationales et régionales diversifiées qui offrent leur savoir-faire dans un grand nombre de technologies de traitement différentes;
- des fournisseurs de services spécialisés de biodégradation accélérée;
- des fabricants de cultures microbiennes commercialisant des cultures préconditionnées d'organismes spécialement choisis;

considérable des consommateurs et les obstacles de réglementation avant de pouvoir commercialiser leur technologie.

L'environnement

La biotechnologie environnementale n'est pas un domaine nouveau : le compostage et le traitement des eaux usées sont des exemples de « vieilles » biotechnologies. Les méthodes biotechnologiques de traitement des eaux usées municipales et industrielles sont bien implantées depuis de nombreuses années et le marché a atteint sa maturité en raison du grand nombre de systèmes installés. Ces systèmes utilisent des bactéries aérobies pour transformer de nombreux composés organiques en produits moins toxiques, ainsi qu'une multitude de dispositifs d'aération pour fournir l'oxygène nécessaire à l'activité métabolique de la biomasse. Le principal obstacle aux applications industrielles est la variabilité considérable des efficacités d'extraction, du fait des changements de concentration des effluents.

L'application de la biodégradation accélérée aux déchets dangereux représente le segment du marché qui connaît la croissance la plus rapide en raison des nombreux débouchés (selon les estimations, l'épuration des terrains du gouvernement fédéral des Etats-Unis pourrait coûter à elle seule 450 milliards de dollars américains), de l'acceptation du public, des coûts relativement faibles, de la perturbation minimale des lieux, et de l'incidence environnementale modeste par rapport à des techniques plus traditionnelles de traitement des déchets, comme l'incinération. Ce n'est cependant pas toujours la technologie choisie, parce que la dégradation des contaminants exige beaucoup de temps et qu'on ne peut prévoir avec fiabilité l'efficacité et le taux de dégradation de chaque site particulier.

Les applications commerciales actuelles de la biodégradation accélérée sont fondées sur l'utilisation de souches multiples d'organismes existant à l'état naturel, afin de réduire ou d'éliminer les risques de pollution du sol et de l'eau. L'utilisation de plantes pour concentrer les polluants (phytorestauration) est un nouveau secteur de recherche. Quant à l'utilisation du génie génétique pour obtenir des organismes ayant des capacités spéciales de dégradation des éléments polluants, elle reste encore limitée, à cause de l'opinion publique et des inquiétudes des instances de réglementation au sujet des effets sur les écosystèmes. La grande majorité des contaminants traités jusqu'à présent ont été des dérivés du pétrole et des carburants, des solvants comme les acétones et les cétones, et des hydrocarbures polycycliques que l'on trouve dans le goudron de houille et les crésotes. Certains produits chimiques, comme les solvants chlorés, les biphényles polychlorés et les hydrocarbures polycycliques à molécules lourdes, sont plus résistants aux microbes.

dépendra de l'obtention de meilleures informations génétiques sur les agents pathogènes, de l'amélioration de la purification de ces agents pathogènes pour l'analyse, de l'amélioration des méthodes de traitement, et de la disponibilité d'anticorps monoclonaux particuliers. On procède également à la mise au point de trousse de dépistage des toxines et des agents pathogènes des fruits de mer, dans le but d'évaluer rapidement et avec exactitude la salubrité de ces derniers pour la consommation humaine.

Amélioration génétique

Par rapport aux autres espèces animales, le poisson se prête généralement bien aux manipulations génétiques à cause de sa courte durée de vie, du nombre élevé des descendants et de la fertilisation externe des œufs. La triploidie (procédure consistant à implanter un ensemble supplémentaire de chromosomes dans l'œuf pour créer une espèce stérile) et la manipulation monosexuelle servent à créer des sujets à croissance plus rapide et ne gaspillant pas leurs ressources de croissance à la production d'œufs. On a aussi largement recours à l'administration d'hormones conventionnelles de croissance et de reproduction.

Depuis 1985, on produit des poissons transgéniques par micro-injection et par électroporation. Les recherches actuelles sont axées sur le transfert de gènes pour la fonction d'hormone de croissance et pour une résistance accrue aux maladies, et elles portent surtout sur le saumon coho et de l'Atlantique et sur la barbu de rivière, ainsi que sur d'autres espèces telles que le bar d'Amérique, le tilapia, la truite arc-en-ciel, la dorade de mer et la carpe. Des travaux similaires se poursuivent sur les crustacés et les coquillages car l'accélération de la croissance pourrait offrir des avantages considérables pour la culture des mollusques à développer lent, de même que pour les poissons préférés des pêcheurs sportifs tels que le brochet du Nord, le doré et l'achigan à grande bouche. Le transfert des gènes de la protéine antigel (de poissons vivant dans les eaux glacées, comme le poisson-loup, l'hémithripitére d'Amérique ou la plie rouge) dans des espèces d'un grand intérêt économique comme le saumon, favoriserait le développement de l'aquaculture en enclos marin dans les climats froids. Dans le secteur du poisson ornemental, des travaux sont en cours pour produire des espèces ayant des couleurs ou des motifs uniques. Toutefois, des problèmes techniques restent à résoudre, notamment la probabilité que le gène intéressant soit transmis aux générations successives et la viabilité des descendants. Pour ce qui est de la résistance aux maladies, le transfert génique a déjà été envisagé comme option pour réduire les pertes, mais on n'a pas encore réussi à identifier de gènes adéquats à cette fin. Les recherches effectuées au Canada depuis une décennie dans ce domaine ont suscité beaucoup d'intérêt à l'échelle internationale, mais il faudra encore une dizaine d'années pour que des générations successives de saumon transmettent les gènes à leurs descendants. Les producteurs de ces espèces doivent encore surmonter le scepticisme

Le marché de l'hygiène aquacole représente quelque 140 millions de dollars. Ce segment consiste surtout de succédanés de provenances et d'antibiotiques traditionnels. Le développement de l'industrie des médicaments et des vaccins n'a pas suivi la croissance de l'aquaculture, principalement en raison d'un manque de connaissances quant aux germes qui affectent les poissons, de difficultés inhérentes à l'administration des vaccins à une population aquacole, d'un processus onéreux d'approbation réglementaire (les médicaments ne pouvant être approuvés qu'en fonction d'une espèce à la fois et pour une application particulière, ce qui décourage la fabrication de produits applicables aux espèces non indigènes) et de la taille limitée du marché aquacole nord-américain, par opposition au marché agricole ou à celui de la santé. Relativement aux autres espèces animales, les vaccins pour poissons ne sont pas d'utilisation courante aux États-Unis ou ailleurs, parce qu'ils coûtent cher, ne sont disponibles qu'en fonction d'une gamme étroite d'organismes d'élevage et ne protègent que contre un seul genre de maladie. Par conséquent, seule une poignée de médicaments, de vaccins et d'antibiotiques ont été approuvés dans le domaine de l'aquaculture. Ainsi, des 15 vaccins homologués par le ministère de l'agriculture des États-Unis, 12 ne servent qu'à la production de salmonides, un seul est destiné au poisson-chat et deux peuvent servir dans le cas de tout poisson. C'est ainsi que le marché mondial des vaccins aquacoles est demeuré minime, ne s'élevant qu'à quelque 6 millions de dollars américains, et qu'il ne concerne principalement que le saumon et la truite. Les principaux débouchés se trouvent en Europe et aux États-Unis, les producteurs aquacoles des pays industrialisés étant habituellement mieux instruits et possédant les ressources nécessaires à leur souscription aux campagnes de vaccination. Pour pénétrer les marchés des pays en développement, il faut encore surmonter les obstacles que représentent une certaine lacune en matière de pratiques exhaustives de commercialisation, de distribution et de programmes de formation. Cependant, compte tenu du volume des prises et de l'incidence des maladies dans ces pays, on estime que les débouchés de ces marchés s'élèvent à environ 100 millions de dollars américains. Les vaccins pour crevettes offrent le plus haut potentiel pour ce débouché en Asie et en Amérique latine, le marché annuel prévu pouvant atteindre 85 millions de dollars américains.

Des recherches considérables sont effectuées pour mettre au point des tests de diagnostic destinés au dépistage précoce des maladies. Le dépistage précoce revêt d'autant plus d'importance qu'il existe peu de vaccins pour prévenir les grandes épidémies. Le marché mondial des tests de diagnostic est actuellement évalué à 33 millions de dollars. À l'heure actuelle, la plupart des diagnostics sont établis au moyen de techniques de culture cellulaire dans des universités et des laboratoires très éloignés des établissements d'aquaculture, et le processus est aussi long que coûteux. Dans le commerce on trouve peu de trousseaux de test utilisables sur place et il y a donc là un potentiel commercial non négligeable. Les succès

Produits pharmaceutiques

L'environnement marin abrite une grande diversité d'animaux et de plantes dont le métabolisme produit divers produits bioactifs. Or, la grande majorité des organismes marins restent encore à identifier, et peu de composés bioactifs ont été produits commercialement à partir d'algues microscopiques ou de poissons. Bien que de nombreuses substances bioactives aient été isolées et identifiées, les molécules sont généralement très grandes et complexes, ce qui rend difficile la synthèse chimique traditionnelle. Une démarche plus efficace pourrait peut-être à transférer les gènes intéressants dans un micro-organisme non marin, comme *Escherichia coli*, à des fins de production par fermentation.

Dépollution

Les algues marines, les bactéries et les sous-produits des organismes marins ont un potentiel d'épuration de divers contaminants; les algues microscopiques ont une affinité particulière-ment élevée pour le métal. Pourtant, on ne connaît qu'un seul produit de biodépollution sur le marché américain, dérivé des algues *Chlorella* et *Spirulina*. La plupart des systèmes de biosorption se trouvent encore en laboratoire et n'ont fait l'objet d'aucune évaluation dans des conditions réelles. La modification génétique pour produire des souches ayant une capacité d'adhésion plus élevée pourrait peut-être faire baisser les coûts.

Diagnostic et traitement des maladies infectieuses

Les animaux aquatiques sont aux prises avec au moins 50 maladies, et plus de 10 p. 100 des poissons d'élevage meurent de maladies. Ce ratio devrait s'accroître à mesure que les éleveurs sont poussés à hausser la densité des populations d'élevage. Les maladies peuvent provenir de l'utilisation d'eaux polluées, de la présence de contaminants dans les provenances, de divers virus, champignons, microbes et parasites. Les épidémies de maladie se produisent souvent quand des germes « opportunistes » s'emparent des milieux insalubres, où les poissons sont stressés. Chez le poisson, le stress peut venir d'une blessure physique, d'un état de surpopulation, des pratiques de maintenance ou d'une piètre qualité de l'eau, comme par exemple une eau qui accuserait des écarts importants de température, une faible teneur en oxygène dissous ou une forte concentration en ammoniacale. La prévention des maladies relève des bonnes pratiques d'élevage : maintien de conditions environnementales appropriées, conservation d'un milieu hygiénique et d'une saine alimentation, élevage de variétés résistantes aux maladies, utilisation de stocks sains, réduction du stress chez les poissons, recours au traitement chimique de l'eau tel que le peroxyde d'hydrogène ou l'hypochlorite de soude afin d'éliminer les champignons, vaccination des organismes concernés et diagnostic rapide des maladies afin d'isoler et de traiter les poussées infectieuses.

progrès de la biologie moléculaire, a incité à mettre au point des techniques de fertilisation *in vitro*, ce qui a réduit le coût de production des embryons et rendu possible la production de clones d'animaux.

Diagnostic

Des troupes de dépistage rapide sont utilisées sur le plan interne par les transformateurs d'aliments, par les éleveurs de bétail et par les sociétés de protection des récoltes, ainsi que par les services d'inspection gouvernementaux et les laboratoires travaillant à contrat, afin de déceler des toxines et des résidus de pesticides ou de médicaments vétérinaires dans les produits agricoles et des pesticides dans l'environnement, de diagnostiquer les maladies animales et les organismes responsables des maladies végétales, et de dépister la contamination microbiologique des aliments et des produits agricoles, par exemple par *Escherichia coli* et la salmonelle. Le fait que la réglementation gouvernementale devienne de plus en plus rigoureuse pour le dépistage des agents pathogènes de la viande, de la volaille et du poisson stimulera la croissance de l'industrie du diagnostic. Toutefois, il s'agit là d'un secteur déjà bien servi, où l'on trouve plus d'une vingtaine de firmes et où les obstacles à l'entrée sont minimes.

L'aquaculture et la biotechnologie marine

On estime à plus de 25 milliards de dollars américains l'ensemble de l'industrie aquacole (élevage du poisson), plantes aquatiques comprises. Les applications possibles de la biotechnologie en aquaculture sont les suivantes :

- diagnostic et traitement des maladies infectieuses pour accroître les rendements;
- optimisation des stocks afin de produire des stocks de poisson à croissance plus rapide, offrant une meilleure résistance aux maladies et de meilleurs taux de conversion des aliments, au moyen de techniques allant de la sélection sexuelle et du polyploidisme à la modification de l'ADN;
- algues microscopiques modifiées biologiquement pour le nettoyage des déchets toxiques;
- à partir d'organismes marins, production de composés industriels bioactifs et de grande valeur comme des colorants alimentaires, des acides gras polyinsaturés pour produire des suppléments alimentaires, et des médicaments d'origine naturelle.

Toutefois, l'application de la biotechnologie de deuxième génération à l'aquaculture demeure un territoire encore largement inexploré. Seuls quelques établissements spécialisés, situés surtout au Japon et aux États-Unis, se consacrent à la recherche en biotechnologie aquatique. Aux États-Unis, moins de 2 p. 100 des investissements totaux du gouvernement fédéral en biotechnologie sont consacrés aux applications marines.

vaccins traditionnels. De nombreuses tentatives de mise au point de vaccins antiparasitaires se sont soldées par des échecs, à l'exception d'un vaccin recombinant contre un helminthe du mouton.

Animaux reproducteurs

Les essais d'application du génie génétique à l'élevage ont souvent été décevants. Les travaux ont généralement porté sur des applications en aquaculture (le poisson convient particulièrement bien aux recherches transgéniques car la plupart des espèces produisent un grand nombre d'œufs fertilisés extérieurement), sur l'utilisation des animaux pour produire des produits chimiques de grande valeur dans le lait, et sur l'amélioration des reproducteurs du bétail et de la volaille. Un autre objectif de la recherche dans ce secteur est la séparation commerciale des spermatozoïdes pour permettre de sélectionner le sexe des descendants, ce qui peut avoir de grandes retombées économiques pour l'industrie laitière, qui a surtout besoin de femelles. En outre, comme dans le secteur végétal, l'analyse des marqueurs génétiques est utilisée dans l'industrie du bovin et du mouton pour repérer les régions chromosomiques contribuant aux traits caractéristiques du patrimoine génétique tels que le rythme de croissance et la teneur en gras.

Le transfert de gènes étrangers dans les animaux a été démontré avec plusieurs espèces : copies supplémentaires du gène de l'hormone de croissance des souris et du poisson, transfert du codage génétique pour la synthèse du soufre contenant des aminoacides avec des moutons pour faire pousser la laine plus rapidement, gènes de résistance au parasite du mouton et gènes pour l'expression des protéines pharmaceutiques dans le lait de brebis, de chèvre et de vache. Toutefois, le contrôle de la croissance et de la composition du corps est complexe et l'on a constaté une variation considérable des résultats selon l'espèce animale. Le site d'intégration des gènes ne peut être contrôlé avec les méthodes actuelles, et il faudra que ces applications satisfassent à des normes acceptables de bien-être animal et de sécurité environnementale et publique pour pouvoir être mises sur le marché.

La sélection génétique grâce aux progrès réalisés en ce qui a trait à la collecte et à la cryopré-servation du sperme et à l'insémination artificielle a déjà transformé les programmes d'élevage, surtout dans l'industrie laitière et bovine, ce qui a permis d'augmenter la production de lait et de viande et d'améliorer des caractéristiques comme la rapidité de croissance et la qualité des carcasses. Pour d'autres espèces, ces progrès sont d'usage limité à cause des difficultés techniques. Comparé à l'insémination artificielle, le transfert d'embryons est un domaine relativement nouveau, bien qu'on l'utilise maintenant couramment avec les vaches d'élite de la plupart des races. Récemment, le besoin de grands nombres d'embryons, conjugué aux

américains d'aliments pour le bétail ont peu investi dans la biotechnologie pour améliorer les ingrédients des aliments. Les efforts de mise au point émaneront de compagnies productrices de semences, de sociétés technologiques et de firmes s'occupant d'hygiène animale.

Des enzymes digestifs comme la phytase sont ajoutées aux céréales d'alimentation des volailles et des porcs pour accroître leur teneur en phosphore et pour rehausser la digestibilité des fibres. L'ajout d'enzymes b-glucanase et arabinoxylanase dans les aliments à base de céréales des poulets à griller peut accroître le gain de poids et l'efficacité de la conversion alimentaire. Toutefois, ces enzymes sont produits par fermentation et sont coûteux, ce qui a limité leur usage. Plusieurs pays, dont le Canada, étudient la production d'enzymes industriels dans les cultures de féculents ou d'oléagineux, qui pourraient alors servir d'aliments pour le bétail.

Le recours aux antibiotiques et aux stimulateurs de croissance est bien accepté pour améliorer l'utilisation des aliments pour bétail, mais les pressions s'intensifient pour éliminer ce genre de produits de l'alimentation pour bétail. C'est déjà ce qui s'est produit en Suède, au Danemark et en Finlande, et le mouvement risque de se répandre dans toute l'UE. Une stratégie de remplacement pourrait consister à mettre au point des produits antimicrobiens recombinants.

Hygiène animale

Le marché mondial de l'hygiène animale s'élevait à quelque 13 milliards de dollars américains en 1994, avec un taux moyen de croissance réelle de 6 p. 100. Les principaux secteurs sont les antibiotiques, les vaccins, les additifs médicinaux et nutritionnels des aliments pour bétail et les antihelminthiques (antiparasitaires). Ce sont les produits axés sur les consommateurs et destinés aux petits animaux qui ont principalement contribué à cette expansion. L'industrie est servie par les grandes multinationales pharmaceutiques, chimiques et biologiques, dont les 10 premières (comme Pfizer, Ciba Geigy/Sandoz, Merck, Bayer) contrôlent 56 p. 100 du marché (73 p. 100 aux États-Unis). Dans l'ensemble, ce marché montre des signes de maturité : faible croissance de la population animale, surcapacité de production, coût élevé de la mise au point de nouveaux produits, et restructuration des secteurs de la fabrication et de la distribution. Cela dit, le marché des produits biologiques et des vaccins poursuivra son expansion à mesure que les firmes concentreront leurs investissements de R-D dans les produits de prévention.

Le marché mondial des vaccins vétérinaires s'élève à 1,6 milliard de dollars américains. Plusieurs vaccins issus du génie génétique ont été commercialisés et d'autres sont en voie d'être mis au point, dont certains au Canada. Ces vaccins donnent un meilleur rendement sans le risque de maladie, de mortalité, de stress ou de dégradation de la productivité associé aux

Cependant, leur utilité est limitée par le temps nécessaire à tuer l'insecte-hôte qu'ils parasitent et par leur effet potentiel sur d'autres espèces non visées, surtout les espèces d'insectes prédateurs et par leur effet négatif sur la survie de l'agent de biocontrôle dans des conditions réelles. En outre, l'avènement sur le marché de plantes résistantes aux insectes, aux moisissures et aux virus représentera autant d'entraves à la vente des agents biologiques.

Les engrais biologiques utilisant des bactéries de fixation de l'azote, comme le rhizobium et certaines moisissures, sont basés sur des organismes naturels. Les produits recommandés ne sont pas encore commercialisés au Canada. La recherche est axée sur l'amélioration génétique du rhizobium mais il n'est pas encore prouvé que cela permettra d'améliorer plus que marginalement les produits actuels. On n'a guère observé d'augmentation appréciable du rendement des récoltes, et les seules augmentations enregistrées se sont produites uniquement là où la teneur du sol en azote et les populations rhizobiennes indigènes étaient faibles. Il faut par ailleurs satisfaire à un grand nombre de critères différents pour accroître la fixation de l'azote : degré d'humidité, sélection de gènes choisis pour améliorer le rhizobium, et sélection d'une stratégie expérimentale et d'un système de gestion ou de récolte permettant de cultiver la plante inoculée. Si l'un de ces critères n'est pas rempli, on observe une diminution du besoin en azote de la plante ou de la capacité des souches modifiées à former des nodules.

Industrie des aliments en vrac pour le bétail

Les aliments pour le bétail désignent toute substance destinée à répondre aux besoins nutritifs du bétail, ou à prévenir ou à corriger des troubles nutritionnels. La plupart des ingrédients pour le bétail sont d'origine végétale, mais sont déficients en nutriments essentiels. Il faut donc ajouter des acides aminés, des enzymes, des hormones, des vitamines, des antibiotiques et d'autres ingrédients aux rations alimentaires des animaux. Le marché mondial de ces additifs alimentaires s'élève à environ 3,3 milliards de dollars américains. La plupart de ces produits sont fabriqués par fermentation, procédé qui coûte cher et pour lequel la capacité canadienne est négligeable. Les atouts du Canada résident dans la modification des cultures produisant les ingrédients d'alimentation du bétail afin d'en rehausser la valeur nutritive, comme le colza canola à forte teneur oléique et le tourteau de soja.

L'incidence la plus notable de la biotechnologie sur l'industrie des aliments du bétail est la mise au point de plantes génétiquement modifiées pour présenter des caractéristiques nutritives particulières ainsi qu'une valeur nutritive plus élevée, la mise au point d'enzymes alimentaires améliorées, une production plus efficiente des aminoacides et des vitamines par le génie génétique, et de meilleures méthodes de dépistage des contaminants des aliments. Les grands fabricants

Même si les autorités réglementaires voient ces technologies d'un œil favorable (des 40 pesticides enregistrés aux États-Unis après de l'EPA en 1995, la moitié étaient des produits biologiques), leur taux de pénétration du marché est faible : ces technologies ne représentaient que 2 p. 100 du marché de la lutte antiparasitaire aux États-Unis, et 1 p. 100 seulement du marché mondial. L'adoption des technologies biologiques s'est surtout produite soit dans des conditions de pénurie des pesticides traditionnels (à cause de la résistance des parasites ou de la petite taille du marché concerné), soit lorsque l'utilisation des pesticides traditionnels était inacceptable (habitats situés dans un environnement fragile), soit lorsque ceux-ci coûtaient trop cher (leur coût étant prohibitif en raison de la valeur commerciale de la culture concernée), soit encore à cause de la forte pression des consommateurs opposés à leur utilisation dans un contexte de sécurité environnementale. Bon nombre des technologies biologiques agissent plus lentement que les pesticides traditionnels. En outre, leur éventail d'utilisation est plus étroit car leur application doit coïncider avec une étape particulièrement vulnérable de la vie du parasite en question ou avec les conditions climatiques pertinentes, car leur cycle de rémanence dans le milieu et leur durée utile sont de durée moindre, et enfin parce que ces technologies suppriment les parasites sans vraiment les éliminer. En agriculture de labour, leur utilisation courante se limite presque exclusivement aux insectes; elles ne jouent pour ainsi dire aucun rôle d'importance dans la lutte contre les mauvaises herbes (sauf dans le cas des herbes qui entravent les voies maritimes), même si cette utilisation représente presque 60 p. 100 de celle des pesticides traditionnels aux États-Unis. Les obstacles à une utilisation accrue des technologies biologiques sont notamment : le manque de connaissances relatives à leur application chez les préposés à la lutte anti-parasitaire; l'absence de techniques efficaces et économiques de production et d'emballage; le besoin de recourir, pour bon nombre de ces technologies biologiques, à un fort coefficient de main-d'œuvre; la nécessité d'observer des normes cosmétiques comme la couleur et l'absence de défauts à la surface des fruits, des légumes et des noix (qui doivent presque inévitablement faire appels aux pesticides traditionnels pour tout produit agroalimentaire destiné aux marchés extérieurs); le fait que ces technologies ont un effet limité et ne concernent qu'un petit nombre de parasites (tandis que les produits chimiques ont un effet plus vaste); des créneaux de marché généralement très restreints et dont la rentabilité est faible (et qui ne peuvent par conséquent soutenir un accroissement des recherches); ainsi que l'incapacité de ces technologies à s'intégrer facilement au système existant de distribution, de vente et d'utilisation des pesticides. De nouveaux bio-insecticides dérivés de souches de Bt recombinantes ont été mis au point. Ces produits représentent une amélioration par rapport aux souches sauvages utilisées depuis des années, parce qu'ils sont plus puissants et qu'il n'est pas nécessaire d'y recourir aussi souvent, et parce que certaines de ces souches visent une gamme étendue de parasites tandis que d'autres ciblent des parasites particuliers pour lesquels il n'existe actuellement aucun biopesticide.

et de nouveaux pesticides de grande valeur comme l'hirudine anticoagulante. Bien que les plantes coûtent relativement peu cher à cultiver, les coûts de séparation et de purification risquent d'être des obstacles difficiles à surmonter.

Engrais et lutte biologique contre les insectes

Les technologies biologiques de lutte antiparasitaire sont diverses :

- Les pesticides microbiens (formulations de bactéries actives ou mortes, de virus ou d'autres agents microscopiques appliquées à la suppression des populations parasites) sont produits par plus de 20 compagnies. Les ventes mondiales se chiffrent à quelque 125 millions de dollars. Les États-Unis sont responsables d'environ la moitié de ces ventes. Le pesticide microbien le plus répandu est le *Bacillus thuringiensis* (Bt). L'agence de protection de l'environnement des États-Unis (EPA) a enregistré, à ce jour, quelque 250 pesticides microbiens destinés surtout aux cultures végétales. Les pesticides microbiens ayant récemment enregistré une utilisation croissante sont ceux de la pomme de terre, du maïs et du coton, par suite de l'élaboration de nouvelles formes de Bt et de nouvelles méthodes d'application. L'intérêt manifesté à ce chapitre par l'industrie de la pelouse et de l'aménagement paysager manque d'uniformité, en raison de rendements inégaux dans ce domaine.
- Les organismes vivants peuvent servir d'ennemis naturels des parasites, comme par exemple les prédateurs des insectes, ainsi que les parasites et maladies de ces derniers. Le marché mondial de ces organismes s'élève à 40 millions de dollars, dont la part occupée par les États-Unis s'élève à quelque 8 millions. En Amérique du Nord, 130 compagnies produisent ou fournissent des ennemis naturels. Les deux plus grandes sociétés dans ce domaine sont Koppert (Pays-Bas) et Bunting & Sons (Royaume-Uni). On y commercialise plus de 100 espèces, surtout des insectes et des acariens. Ces produits vivants ont un court cycle de vie, exigent une maintenance sous température contrôlée et une main-d'œuvre considérable, de plus, leur application doit rigoureusement respecter les calendriers météorologiques et de vaporisation de pesticides.
- Les phéromones sont des produits chimiques modifiant le comportement des parasites afin de les capturer ou d'induire en erreur leur instinct de reproduction, ce qui réduit leur taux de reproduction. Quelque 15 compagnies produisent des phéromones en Amérique du Nord. Seulement deux de ces compagnies procèdent par synthèse des agents chimiques. Le marché mondial de ces produits (dont les États-Unis contrôlent 60 p. 100) s'élève à 60 millions de dollars environ.
- Les travaux en génie génétique des parasites visent l'abolition des capacités de reproduction de ces derniers.

causer d'énormes problèmes de ségrégation des semences et de préservation de leur identité pendant la culture, la récolte et le broyage, afin d'éviter la contamination croisée.

En ce qui concerne les céréales, l'une des priorités de la recherche consiste à rendre le blé plus facile à transformer étant donné que la proportion et la structure des protéines du gluten influent sur les propriétés de la pâte à pain et sur la qualité de la pâte levée. En outre, l'amidon, qui représente de 60 à 70 p. 100 du grain de blé, est récemment devenu l'une des cibles des efforts d'amélioration du blé au Canada et ailleurs. Dans les pays côtiers du Pacifique et en Amérique latine, le blé est consommé sous forme de nouilles et de galettes, et sa transformation subit l'influence de la quantité d'amidon présent et de sa structure.

L'orge est la quatrième culture céréalière au monde, répartie comme suit : 40 p. 100 en Europe, 25 p. 100 dans l'ex-URSS, et 13 p. 100 en Amérique du Nord. Autrefois, elle était largement utilisée pour l'alimentation humaine mais, aujourd'hui, elle sert avant tout à alimenter le bétail, notamment les porcs et les poulets, et à produire du malt pour la bière et le whisky. La plupart des efforts d'amélioration concernent l'orge de brasserie, dont la valeur est supérieure. Les recherches sont axées sur la résistance aux maladies fongiques, la germination rapide, l'abaissement du taux de protéine et la proportion d'enzymes de décomposition de l'amidon et des protéines.

La pomme de terre, qui est cultivée dans toutes les provinces mais surtout à l'Ile-du-Prince-Edouard, au Nouveau-Brunswick et en Nouvelle-Ecosse, est l'une des cultures légumières les plus rentables du Canada. Les exportations s'élèvent à 350 millions de dollars, réparties entre la pomme de terre de semence (46 millions de dollars), la pomme de terre de table fraîche (94 millions de dollars) et des produits transformés, comme les frites (210 millions de dollars). Les États-Unis sont le principal marché d'exportation, suivis du Venezuela et du Japon. Une partie de ce marché sera approvisionnée par des pommes de terre génétiquement modifiées pour mieux résister aux insectes, à savoir le doryphore du Colorado. Cela dit, il faudra peut-être attendre un certain temps pour enregistrer une pénétration notable du marché de la restauration rapide, car il faudra convaincre les chaînes de restauration rapide que le consommateur n'éprouve plus aucune crainte.

Composés chimiques spéciaux

Les systèmes végétaux et animaux pourraient servir à produire des composés de grande valeur à faible prix. Des méthodes de transfert génique sont en cours d'élaboration au Canada et ailleurs pour accroître la valeur du colza canola en produisant de nouvelles protéines pharmaceutiques

des changements chimiques pendant la cuisson, ce qui peut entraîner une détérioration du goût. Comme elles sont liquides à la température ambiante, ces huiles ne se prêtent pas à la fabrication de margarine. Par conséquent, la plupart des huiles végétales comestibles telles que les huiles à friture, la margarine ou le shortening utilisées dans des applications alimentaires et la fabrication d'entrôbants hydrophobiques pour les biscuits, les craquelins et les « amuse-gueules » sont des huiles qui ont été modifiées par hydrogénation chimique après le raffinage. Cependant, l'hydrogénation entraîne la formation d'acides gras trans pour lesquels on soupçonne une corrélation avec une hausse du niveau de cholestérol sanguin. Si l'on utilise des gènes modifiant le profil d'acides gras des plantes oléagineuses, on peut éviter l'hydrogénation. C'est le colza canola et le soja qui ont fait l'objet de la plupart des recherches à ce sujet. En 1995, on a produit aux États-Unis du colza canola transgénique avec une composition oléagineuse modifiée. Des recherches sont en cours au Canada et aux États-Unis pour produire des huiles non comestibles avec acides gras modifiés pour des applications spécialisées telles que la fabrication de lubrifiants, de détergents, de plastifiants, de cosmétiques et d'entrôbants.

Le lin oléagineux est la cinquième culture en importance au Canada, avec une superficie de production annuelle de 800 000 ha (deux millions d'acres). On le cultive essentiellement pour son huile, qui sert d'huile siccative industrielle dans la fabrication de peintures, de vernis, etc. On effectue actuellement des recherches, en utilisant soit des programmes de sélection végétale conventionnelle soit des programmes de transfert génique, pour modifier le profil d'acides gras du lin oléagineux afin d'en diversifier les applications, par exemple pour produire l'huile végétale comestible de haute qualité que l'on trouve dans la margarine Becel™ et comme succédané de beurre de cacao.

Malgré les succès obtenus au cours de la dernière décennie, bon nombre d'agriculteurs et d'industriels s'interrogent toujours sur l'avenir commercial de la biotechnologie des oléagineux.

- La plupart des variétés de colza canola transgénique actuellement en cours de développement sont des produits de remplacement destinés aux marchés existants ou visant à supplanter d'autres huiles végétales. Par exemple, le colza laurique remplacerait les huiles lauriques conventionnelles extraites de la noix de coco, que l'on trouve dans les détergents. Les avantages économiques de tels remplacements restent encore incertains.
- L'accroissement de la production des cultures oléagineuses à des fins industrielles entraînera l'accumulation de sous-produits associés, comme la glycérine et les tourteaux. Les paramètres économiques dépendront de la hausse de la demande de ces sous-produits.
- On a redoublé d'efforts pour mettre au point de nouveaux cultivars de colza canola transgénique destinés à des utilisations ultérieures différentes et souvent incompatibles, allant des produits pharmaceutiques aux lubrifiants, aux détergents et aux margarines. Cela risque de

production de semences hybrides pures (à plusieurs années d'échéance), la mise au point de plantes possédant de meilleures propriétés d'utilisation finale, la modification de la qualité des fruits et des légumine (goût sucré, saveur, transformation), et les composés chimiques spéciaux issus des plantes.

La plupart des recherches sur les semences continuent de se faire dans le cadre de programmes traditionnels de sélection végétale. Des semences recombinautes conçues pour tolérer les herbicides ou pour résister aux insectes commencent à arriver sur le marché. Au cours des cinq prochaines années, c'est aux États-Unis que cette tendance sera la plus forte, avec le maïs, le soja, le coton, le colza canola, la luzerne et la pomme de terre. Des travaux de génie génétique sont actuellement en cours pour accroître la résistance aux maladies fongiques, bactériennes ou virales du colza canola, du soja, du blé et de nombreux légumine.

Les grandes cultures céréalières — blé, riz et maïs, mais aussi orge, avoine, sorgho, seigle et millet — constituent l'essentiel de l'agriculture internationale. Au Canada, les travaux portent surtout sur la mise au point de variétés de blé et d'orge tolérant les herbicides, mais il faudra encore plusieurs années pour qu'elles soient commercialisables.

Après les céréales, ce sont les oléagineux qui constituent la deuxième source de calories. Près de 75 p. 100 de l'huile végétale mondiale provient de quatre espèces végétales : le soja (30 p. 100), le palmier (17 p. 100), le colza canola (15 p. 100) et le tournesol (14 p. 100). Jusqu'à présent, le colza canola à composition huile/protéine modifiée est le seul exemple de plante transgénique à qualité de semence nouvelle qui ait été approuvée aux États-Unis pour la culture et la commercialisation sans restriction. Le colza canola oléagineux dérive de la sélection végétale traditionnelle représentée au Canada un chiffre d'affaires de près de 2 milliards de dollars à la ferme, ce qui en fait l'une des principales cultures d'exportation. Près de la moitié de la production est exportée, essentiellement aux États-Unis sous forme d'huile de colza canola et de tourteaux. Parmi les autres grands marchés d'exportation, mentionnons l'Europe (semences), le Japon (semences, tourteaux) et le Mexique (semences).

Des travaux importants sont consacrés à la mise au point de cultures axées sur la production d'ingrédients alimentaires : colza canola et soja pour la production d'huiles végétales spécialisées à haute teneur oléique et à faible teneur linoléique (essentiellement par les méthodes de sélection traditionnelles, bien que le génie génétique permette d'envisager l'ajout de nouvelles fonctions) et graines amyliacées modifiées.

La composition relative en acides gras de l'huile varie d'une espèce à l'autre mais toutes les espèces contiennent des acides gras polyinsaturés qui sont sujets à l'oxydation pendant l'entreposage et à

canadienne importante et où les instruments sont habituellement vendus à un prix inférieur

- à leur coût en contrepartie de contrats de réactifs de longue durée);
- le regroupement des acheteurs pour accroître leur pouvoir d'achat;
- l'intensification de l'automatisation et l'apparition d'une instrumentation multidisciplinaire;
- la longueur des délais d'approbation des nouveaux produits par la FDA.

Les diagnostics *in vitro* constituent un secteur extrêmement difficile pour les petites firmes. Pour être accepté, un nouveau diagnostic doit être original, efficace et pertinent sur le plan clinique; il doit aussi pouvoir être utilisé par un technicien moins qualifié et être remboursable.

L'agroalimentaire

Dans le secteur agroalimentaire, la biotechnologie ne tend pas à remplacer les outils existants, elle constitue plutôt une méthode supplémentaire pour résoudre des problèmes. Par exemple, on peut produire des viandes moins grasses par une meilleure nutrition des animaux, par la reproduction sélective, par l'administration d'hormones dont certaines peuvent être d'origine biotechnologique, ou par la production d'animaux transgéniques. De même, on peut améliorer les caractéristiques des plantes par des croisements sélectifs à l'aide des méthodes traditionnelles de modification génétique (p. ex., la fertilisation de plantes compatibles, l'utilisation de rayonnement ionisant pour provoquer des mutations du matériel génétique), par des techniques de culture cellulaire (p. ex., la fusion cellulaire dans laquelle deux plantes incompatibles s'hybrident, ou la variation somaclonale, qui implique la sélection de plantes qui ont été régénérées à partir de cellules indifférenciées de ces plantes), ou encore en ayant recours au génie génétique pour introduire des gènes étrangers dans les plantes. Les méthodes traditionnelles de production de nouvelles plantes exigent que l'on fasse des croisements au sein de la même espèce ou avec des espèces sauvages apparentées. Il s'agit d'un processus long et coûteux, qui peut prendre de 7 à 12 ans. Grâce au génie génétique, on peut effectuer des transferts de gènes sous contrôle, et identifier et tester de nouvelles caractéristiques en laboratoire au lieu d'attendre les résultats en situation réelle, ce qui permet d'accélérer le programme.

Plantes de grande culture et légumes

Les ventes mondiales de semences commerciales sont de l'ordre de 15 milliards de dollars et comprennent deux segments principaux : les plantes de grande culture comme les céréales et les graines oléagineuses, et les légumes. Les changements les plus importants concernent la mise au point de plantes tolérant les herbicides, de plantes résistant aux insectes et de plantes résistant aux moisissures et aux virus (les plus avancées sur la voie de la commercialisation étant les pommes de terre), l'introduction de nouvelles techniques d'hybridation pour la

que tous les lieux effectuant des tests non exempts respectent certaines normes d'efficacité et de qualité. En outre, un nombre croissant de médecins américains se rattachent à des HMO et reçoivent donc un salaire fixe, ce qui élimine toute incitation financière à effectuer des tests dans leur cabinet. L'acceptation générale des systèmes de diagnostic aux points de traitement est encore lente, à cause des luttes que se livrent à l'intérieur des hôpitaux le personnel de laboratoire, le personnel clinique et le personnel infirmier. Le marché des produits vendus sans ordonnance est sensiblement plus élevé en Amérique du Nord que dans les autres régions du monde, l'expansion des ventes provenant surtout des tests de glucose sanguin pour la gestion du diabète. Ce marché n'est pas recommandé pour les petites firmes en raison de la concurrence et des lourds investissements qu'exigent la promotion des produits et l'éducation du consommateur. Au Canada, les seuls systèmes de diagnostic à domicile et sans ordonnance accessibles au grand public sont les produits de test individuel du diabète ainsi que les tests de grossesse, d'ovulation et de cholestérol. Seule la Croix-Rouge canadienne et certains laboratoires sélectionnés d'établissements de santé publique, d'hôpitaux et d'organismes privés sont autorisés à effectuer des tests de maladies infectieuses comme le VIH, l'hépatite et la syphilis; des restrictions similaires s'appliquent dans les autres pays.

Le marché international du diagnostic et, en particulier, celui des immuno-essais se caractérise par :

- une durée de vie décroissante de la technologie;
- la maturation et le ralentissement de la croissance de la plupart des segments du marché (pendant les années 1980, le taux de croissance de l'industrie dans son ensemble était d'environ 15 p. 100 par an du fait de la progression sous-jacente des dépenses de santé);
- la pénurie de personnel de laboratoire qualifié;
- les pressions exercées pour maîtriser les coûts, par exemple en resserrant les règles de remboursement de certains tests, et les pressions exercées sur les médecins pour qu'ils prescrivent moins de tests;

- la ferocité de la concurrence et la moindre différenciation des produits;
- la baisse des prix et les faibles marges bénéficiaires;
- le caractère cyclique des achats de biens d'équipement;
- les coûts élevés de la R-D et du marketing;

la domination des multinationales et l'intensification de la concentration (le secteur de la fabrication des instruments de diagnostic est dominé par de grandes multinationales comme Abbott, Bayer, Boehringer Mannheim, Dade, Johnson & Johnson et Sanofi, les 10 principales sociétés détenant 70 p. 100 du marché; c'est un secteur dans lequel il n'y a pas de fabrication

des ventes, l'Europe de l'Ouest, 35 p. 100, et le Japon, 20 p. 100. La pénétration de la biotechnologie est essentiellement concentrée dans les immuno-essais, qui constituent un marché évalué à environ 5 milliards de dollars américains (équivalentement exclu). Cette catégorie comprend les tests de détection des antigènes aux anticorps pour les maladies infectieuses, les hormones de fonction thyroïdienne et de reproduction, la pharmacovigilance, les allergies ainsi que les marqueurs cardiaques et tumoraux. La microbiologie constitue un autre segment de la biotechnologie de deuxième génération, dont la croissance est stimulée par l'introduction de tests d'analyse de l'ADN. Le marché actuel de ces tests est estimé à environ 125 millions de dollars américains, mais il pourrait atteindre 500 millions d'ici l'an 2000.

Les principaux facteurs à l'origine de l'expansion du marché des immuno-essais sont le remplacement des méthodes manuelles peu coûteuses par des systèmes automatisés plus disponibles; la mise au point de nouveaux immuno-essais pour remplacer d'autres méthodes de mesure telles que l'électrophorèse; la découverte de nouveaux marqueurs biochimiques pour dépister ou surveiller les maladies, comme les marqueurs cardiaques et osseux; la tendance à la décentralisation des tests, du laboratoire vers la salle d'urgence, l'unité de soins intensifs ou le lit du patient, ce qui a entraîné la mise au point d'une nouvelle technologie biosensorielle; et la récente décision de la FDA voulant que des demandes de précommercialisation ne soient peut-être pas nécessaires pour les marqueurs tumoraux, ce qui pourrait accélérer le lancement de certains tests. Les catégories offrant le plus grand potentiel sont les maladies infectieuses, les marqueurs cardiaques, les tests d'auto-immunité, les tests de pharmacodépendance et les marqueurs tumoraux, pour lesquelles les taux de croissance prévus sont d'environ 15 p. 100 par an.

Les procédures de diagnostic s'effectuent surtout dans trois marchés différents : le marché médical, qui comprend les hôpitaux, les laboratoires privés, les banques de sang, ainsi que les soins et les tests à domicile; le marché de la recherche en sciences de la vie, notamment les laboratoires des entreprises pharmaceutiques et de biotechnologie, des universités et de l'État; et le marché industriel, qui comprend les programmes d'assurance de la qualité de la nourriture et de l'eau, ainsi que les tests agricoles et de santé des animaux. Par conséquent, le marché des utilisateurs finals est fragmenté, se caractérisant à la fois par l'achat en grandes quantités d'un petit nombre de tests comme les tests de dépistage par les banques de sang, la présence de grands laboratoires commerciaux détenant un énorme pouvoir d'achat, plusieurs centaines de grands hôpitaux et des milliers de petits, et par l'émergence des marchés de points de traitement, des cabinets médicaux et d'utilisation à domicile. Les laboratoires d'hôpitaux et les laboratoires commerciaux représentent actuellement plus de 84 p. 100 du marché du diagnostic *in vitro* et l'on s'attend à ce qu'ils conservent cette part jusqu'en l'an 2000. La croissance du marché des cabinets médicaux sera minime en raison de l'incidence négative de la loi américaine sur l'amélioration des laboratoires cliniques (*Clinical Laboratory Improvement Act*), qui exige

seule une fraction de ces médicaments connaîtra un succès commercial. Si l'on en croit certains analystes, les médicaments classiques, qui représentent plusieurs dizaines de milliers de produits, et les quelques médicaments biotechnologiques déjà sur le marché continueront probablement de produire l'essentiel des ventes de produits pharmaceutiques à court et à moyen termes.

Alors que le taux de croissance était de 10 p. 100 par an au début des années 1990, on s'attend à un ralentissement qui l'amènera à 3 p. 100 par an d'ici la fin de la décennie, à mesure que les marchés deviendront saturés et que les pressions sur les prix s'intensifieront.

- Peu de nouveaux médicaments « révolutionnaires » seront lancés dans un proche avenir.
- La plupart des médicaments existants ont atteint une pénétration quasi totale du marché.
- Par rapport à des médicaments comme ceux contre l'hypertension ou les ulcères, la plupart des biomédicaments sont destinés à de petites populations de patients, ce qui se traduit par un chiffre d'affaires global inférieur mais aussi par une saturation plus rapide du marché, suivie d'une stabilisation des ventes.

- On continue d'enregistrer des taux d'échec élevés dans les essais cliniques en raison de la pathologie complexe de nombreuses maladies. Peu de processus morbides dépendent d'une protéine ou d'un gène dominant et il n'est pas encore possible d'identifier toutes les protéines ou tous les gènes responsables d'un processus physiologique particulier.

- Les prix élevés renforcent les pressions et entraînent un resserrement des taux de remboursement de la part des organismes d'assurance publique ou privée du monde entier. La plupart des biomédicaments coûtent entre 5 000 \$US et 10 000 \$US par an, et certains beaucoup plus, tandis que la plupart des médicaments traditionnels de traitement des maladies chroniques coûtent environ 800 \$US par an. Au lieu de rembourser sans soucier le coût plus élevé des nouveaux médicaments, les organismes de paiement, comme les organisations de préservation de la santé (HMO) des États-Unis, exigent aujourd'hui une démonstration de la valeur comparée et des bienfaits économiques nets des nouveaux traitements. Les essais cliniques traditionnels, strictement axés sur l'innocuité et l'efficacité, ne sont plus adéquats et les firmes intègrent maintenant des recherches pharmaco-économiques à leurs programmes d'essais cliniques.

Le diagnostic

L'industrie du diagnostic se compose de sociétés qui commercialisent des instruments et des réactifs pour analyser les spécimens de tissus et de fluides afin de déceler la présence de substances particulières révélant un trouble métabolique ou d'une maladie. Les produits de diagnostic *in vitro* se répartissent en diverses catégories comprenant les immuno-essais, la chimie clinique, l'hématologie, l'histologie et la microbiologie. L'ensemble du marché est estimé à 17 milliards de dollars américains environ, l'Amérique du Nord absorbant 37 p. 100

Annexe B MARCHÉS MONDIAUX DE PRODUITS ET ÉLÉMENTS MOTEURS

Thérapeutiques et vaccins pour les humains

Les compagnies pharmaceutiques établies, toute comme les firmes spécialisées en biotechnologie, se servent de la biotechnologie dans le but :

- d'effectuer des recherches sur les caractéristiques moléculaires et cellulaires des maladies;
- de concevoir de nouveaux médicaments adaptés à des pathologies particulières;
- de fabriquer des médicaments complètement nouveaux ou qui ne sont pas encore disponibles en quantité suffisante ou avec le degré de pureté voulu.

Par opposition aux années 1980, la plupart des nouvelles sociétés de biotechnologie se rendent compte aujourd'hui qu'elles n'ont pas les ressources nécessaires pour devenir des compagnies pharmaceutiques complètement intégrées. Pour devenir des partenaires stratégiques plus attrayants, elles envisagent donc de s'orienter soit vers une technologie particulière, comme la livraison de médicaments, l'élaboration rationnelle de substances thérapeutiques ou la thérapie génique, soit vers des produits particuliers comme les facteurs de croissance.

Les ventes mondiales de biomédicaments ont atteint 10 milliards de dollars américains en 1995, sur un marché mondial de médicaments d'ordonnance d'une valeur d'environ 195 milliards, ce qui représente un taux de pénétration du marché d'environ 5 p. 100. On prévoit que le marché biopharmaceutique atteindra 16 milliards de dollars américains d'ici 2005. À l'heure actuelle, moins de 20 médicaments d'origine biotechnologique sont commercialisés, dont six représentent 80 p. 100 des ventes (érythropoïétine, facteur de stimulation des colonies de granulocytes ou G-CSF, vaccin contre l'hépatite B, hormone de croissance humaine, insuline humaine et interféron alpha). Les États-Unis représentent 43 p. 100 de la consommation, suivis de l'Europe de l'Ouest (28 p. 100), du Japon (23 p. 100) et du reste du monde (6 p. 100). La part du Japon a rétréci par rapport à 1992, année où elle atteignait 32 p. 100, et l'on s'attend à ce qu'elle tombe à 18 p. 100 dans les cinq prochaines années en raison des pressions exercées sur les prix et du resserrement des règles de remboursement.

On dénombre aujourd'hui quelque 300 biomédicaments, qui en sont à diverses étapes de mise au point clinique, les principales catégories étant les médicaments contre le cancer, contre le sida et contre les troubles du système nerveux central. Selon les estimations, le marché potentiel de tous les produits en cours d'élaboration se situe entre 30 et 50 milliards de dollars américains, mais

Thérapeutique : qui concerne le traitement des maladies par la médecine.

Thérapie génique : remplacement d'un gène défectueux dans un organisme atteint d'une maladie génétique. On utilise des techniques de l'ADN recombinant pour isoler un gène qui fonctionne normalement et l'introduire dans les cellules.

Transgénique : se dit d'une plante, d'un animal ou d'un micro-organisme qui renferme un ou plusieurs gènes étrangers, introduits au moyen de techniques de génie génétique.

Transplantation d'embryon : introduction d'un embryon dans l'appareil génital de la femelle au moyen d'instruments.

TripleX : technique qui empêche la transmission de l'information génétique à une protéine par l'insertion d'une troisième chaîne d'ADN dans le gène cible, de façon à empêcher la formation d'un ARN messager.

Vaccin : substance préparée à partir de bactéries ou de virus tués ou affaiblis, ou de parties de ces organismes, p. ex. des plasmides d'ADN, et injectée afin de procurer une immunité active. **Virus** : tout organisme faisant partie d'un groupe important d'agents ultramicroscopiques, capables de contaminer une plante, un animal ou une bactérie, mais incapables de se reproduire en dehors du tissu hôte. Pour se répliquer, le virus doit envahir une autre cellule, dont il utilise une partie du système reproducteur.

Procédé biotechnologique : procédé dans lequel on utilise des cellules vivantes ou leurs constituants pour fabriquer un produit.

Projet du génome humain (Human Genome Project) : projet international dont la réalisation doit s'échelonner sur 15 ans (de 1990 à 2005), qui vise à identifier et à cartographier les gènes ainsi qu'à séquencer l'ensemble du génome humain. On estime que celui-ci renferme trois milliards de paires acides nucléiques-bases et entre 50 000 et 100 000 gènes. De nombreuses maladies courantes, comme le cancer, le diabète et les maladies cardio-vasculaires, ont une composante génétique. À mesure qu'on trouve de nouveaux gènes, on peut mettre au point des tests permettant de déceler les mutations qu'ils subissent et trouver de nouvelles cibles qui pourront être soumises à l'action d'un médicament. Pour ce faire, on a accordé une grande importance à l'amélioration du rapport qualité-prix des techniques de séquençage et de gestion des données nécessaires au traitement de l'importante quantité d'information recueillie. La recherche et les diagnostics résultant des progrès de l'automatisation et de la miniaturisation des méthodes de séquençage seront les retombées les plus immédiates de ce projet.

Protéine : grosse molécule composée d'au moins 50 chaînes d'acides aminés, qui sont disposées dans un ordre précis, déterminé par le code génétique. Dans sa forme naturelle repliée, une protéine accomplit une activité biologique unique. Les protéines sont nécessaires au maintien de la structure, aux fonctions et à la régulation des cellules, des tissus et des organes. Les hormones, les enzymes et les anticorps sont des exemples de protéines. Il existe de nombreuses sortes de protéines, qui remplissent toutes une fonction unique et sont essentielles au développement des cellules.

Ribozyme : chaîne particulière d'ARN, remplissant une fonction semblable à celle des enzymes, qui reconnaît et coupe les molécules d'ARN messager dans le noyau de façon à empêcher la production de protéines pouvant provoquer une infection chez le patient.

Sonde ADN (sonde nucléique) : molécule, habituellement un acide nucléique marqué au moyen d'un isotope radioactif, d'un colorant ou d'un enzyme, utilisée pour trouver la séquence d'un nucléotide ou un gène précis dans une molécule d'ADN.

Sonde génétique : séquence d'ADN dont la structure est connue, marquée par un isotope radioactif, un colorant ou une enzyme, et que l'on utilise pour détecter la présence de séquences particulières des bases d'une autre molécule d'ADN.

Substrat : système nutritif pour la culture artificielle de cellules ou d'organismes.

Hybridome : nouvelle cellule provenant de la fusion d'une lignée particulière de cellules tumorales immortelles, un myélome, et d'un lymphocyte B producteur d'anticorps. Les cultures d'hybridomes peuvent proliférer et produire des anticorps spécifiques (p. ex., des anticorps monoclonaux).

In vitro : dans une éprouvette; à l'extérieur d'un organisme vivant.

In vivo : dans l'organisme vivant.

Insémination artificielle : introduction de cellules spermatozoïques dans l'appareil génital de la femelle au moyen d'instruments.

Leurreur du facteur de transcription : oligonucléotides porteurs de sites de reconnaissance auxquels sont sensibles certaines séquences d'ADN ou d'ARN, et qui inhibent la transcription de certains gènes.

Loi sur les médicaments peu rentables (Orphan Drug Act) : loi américaine promulguée en 1983 afin d'inciter les entreprises pharmaceutiques à mettre au point des médicaments destinés au traitement de maladies rares, c'est-à-dire celles qui, par définition, atteignent au plus 200 000 Américains. La loi garantit un examen plus rapide et moins sévère de la FDA ainsi que l'exclusivité commerciale, pour un certain nombre d'années, pour des produits non brevetables, ou dont le brevet est venu à expiration ou est sur le point d'expirer.

Micro-injection : technique utilisée pour l'introduction de gènes provenant d'une cellule dans une autre cellule et par laquelle sont injectées des copies hautement purifiées d'un gène spécifique. Ainsi, des copies d'un gène spécifique peuvent être injectées dans l'œuf fécondé d'un animal, qui est ensuite implanté dans l'appareil génital de la femelle au moyen d'une intervention chirurgicale.

Onco-souris : souris modifiée génétiquement à l'université Harvard et brevetée aux États-Unis en 1988. Beaucoup plus vulnérable au cancer qu'une souris ordinaire, elle permet l'étude de substances cancérogènes et l'essai de thérapies anticancéreuses.

Peptide : macromolécule composée de 50 acides aminés ou moins.

Plasmide : morceau circulaire d'ADN présent dans certaines bactéries et dont le fonctionnement est indépendant de celui du chromosome bactérien. Les plasmides sont les principaux vecteurs permettant d'introduire des gènes dans les micro-organismes.

Embryon : rejeton avant la naissance, au stade le plus précoce de son développement, entre la fécondation et la formation des organes internes (soit jusqu'à 50 jours environ après la conception).

Enzymes : groupe de protéines produites par des cellules vivantes et qui, tout en étant spécialisées, remplissent plusieurs fonctions. Les enzymes favorisent les processus biochimiques nécessaires à la vie, auxquels ils servent également de médiateurs, sans être eux-mêmes altérés ou détruits. La protéase, la glucosylase, la glucosylase, la glucosylase et la renine sont des exemples d'enzymes. Un certain type d'enzyme permet de couper très efficacement l'ADN à des endroits précis, ce qui permet d'ajouter ou d'enlever des gènes.

Escherichia coli : espèce de bactérie qu'on trouve dans le tractus intestinal de la plupart des vertébrés. Plusieurs souches non pathogènes de cette bactérie sont utilisées comme hôte pour l'obtention d'ADN recombinant.

Expression : processus par lequel une cellule fabrique une substance donnée.

Fusion cellulaire : procédé dans lequel la membrane de deux cellules se joignent de façon à créer une cellule hybride unique renfermant le matériel nucléaire des cellules-mères.

Gène : petite portion d'un chromosome, renfermant l'information relative à un caractère héréditaire particulier et déterminé par des séquences précises d'ADN.

Génétique : étude de la transmission des caractères héréditaires d'une génération à une autre.

Génie génétique : technique qui consiste à transférer des gènes particuliers d'un organisme à un autre; aussi appelée technique de l'ADN recombinant.

Génome : ensemble de l'information génétique contenue dans l'ADN d'un organisme.

Génomique : conception rationnelle des médicaments où l'on repère les protéines pathogènes qui seront la cible d'une action thérapeutique au moyen du séquençage des gènes.

Hybridation : production de plantes hybrides provenant de parents génétiquement dissimilaires par le croisement de deux variétés différentes. Les plantes hybrides ne peuvent pas se reproduire en pure lignée : on ne peut pas les faire repousser en plantant une graine, mais il faut plutôt, selon la plante, procéder à l'éclatement afin d'empêcher l'autofécondation, ou encore utiliser soit des substances chimiques qui rendent stériles les plants mâles, soit des techniques de génie génétique.

Biopesticide : pesticide contenant des micro-organismes d'origine naturelle et utilisé pour lutter contre des organismes nuisibles.

Biopharmaceutique : se dit d'une substance dérivée de la séquence d'un gène, ou qui lui est apparentée, et possédant des propriétés thérapeutiques.

Cellule : unité constitutive fondamentale de tout être vivant.

Cellules somatiques : cellules autres que les cellules sexuelles ou reproductrices.

Chimie combinatoire : synthèse rapide d'importantes banques de composants à partir de combinaisons d'unités moléculaires de taille inférieure.

Chromosome : constituant du noyau cellulaire, composé d'un complexe ADN – protéines, qui renferme le matériel génétique (gènes).

Clone : groupe de cellules ou d'organismes génétiquement identiques obtenus par reproduction asexuée et issus d'un progéniteur commun.

Code génétique : séquence d'ADN d'un gène, qui peut être utilisée pour prévoir la séquence des acides aminés et, par conséquent, les fonctions d'un organisme vivant.

Cultivar : se dit de certaines plantes cultivées qui se distinguent nettement des autres plantes par une ou plusieurs caractéristiques qu'elles conservent en se reproduisant.

Culture de tissus : reproduction *in vitro*, dans un substrat, de cellules séparées des tissus.

Diagnostic : action de déterminer la nature ou la cause d'une maladie ou d'un état pathologique. Les immunodiagnostic et les immuno-essais, où différentes techniques sont mises à profit pour déterminer la concentration des anticorps et des antigènes, se rapportent à un segment du marché du diagnostic.

Elaboration rationnelle de substances thérapeutiques : étude de la structure des sites actifs des enzymes et des récepteurs connus, dans le but de réduire la taille de nouvelles molécules ayant des propriétés thérapeutiques, pour que celles-ci puissent s'insérer dans cette structure.

Embryogénèse somatique : multiplication, par la culture de tissus, de lignées de plantes choisies pour leurs caractéristiques génétiques.

Antigène : substance, habituellement une protéine ou un hydrate de carbone qui, lorsqu'introduite dans le corps, stimule la production d'un anticorps réagissant spécifiquement à sa présence.

Antisens : segments synthétiques d'ADN ou d'ARN (oligonucléotides), complémentaires de séquences spécifiques d'ARN, qui inhibent la production de protéines.

ARN : acide ribonucléique; image miroir de l'ADN, utilisé comme gabarit pour la production de protéines.

Auto-immunité : état dans lequel le corps dirige une réaction immunitaire contre l'un de ses propres organes ou tissus, par exemple dans le cas du lupus ou de la polyarthrite rhumatoïde.

Bacillus thuringiensis : bactérie biodégradable d'origine naturelle, utilisée dans la lutte contre divers insectes nuisibles — comme les chenilles et les coléoptères — pour qui elle est toxique. Différentes souches permettent de lutter contre différents insectes.

Bactérie : désigne tous les types de micro-organismes unicellulaires ronds, spirales, en forme de bâtonnet ou filiformes, souvent regroupés en colonies, qui sont contenus par une paroi ou une membrane cellulaires et qui n'ont pas de noyau complètement différencié. Par exemple, l'*E. coli*, qui est d'utilisation courante en génie génétique pour la production de protéines et d'autres produits biochimiques.

Biocapteur : molécule biologique, comme une enzyme ou un anticorps, utilisée avec un transducteur pour détecter la présence de substances telles que des glucides ou des protéines dans les liquides organiques.

Biodégradation accélérée : utilisation d'organismes vivants pour réduire ou éliminer les effets nuisibles de l'accumulation de produits chimiques toxiques dans l'environnement.

Biofertilisant : bactéries fixatrices d'azote, comme les rhizobiums ou certains champignons obtenus à partir d'organismes d'origine naturelle, utilisées comme engrais.

Bio-informatique : stockage, extraction et analyse de données génétiques.

Annexe A GLOSSAIRE

Acides aminés : unités structurales élémentaires des protéines. Il existe 20 acides aminés courants, dont les différentes combinaisons forment des protéines. La séquence des acides aminés dans une protéine et, par conséquent, leur fonction, sont déterminées par le code génétique.

Acides nucléiques : macromolécules composées de séquences de nucléotides. Chaque nucléotide se compose d'un pentose, d'un acide phosphorique et d'une base aromatique azotée.

ADN : désigne l'acide désoxyribonucélique, dont sont faits les gènes. Les molécules d'ADN se composent de chaînes de quatre sous-unités, appelées nucléotides ou bases. L'information génétique est déterminée par l'agencement de ces nucléotides. Il existe quatre bases : l'adénine, la cytosine, la guanine et la thymine. La cellule peut lire, ou traduire, une séquence particulière de trois bases de façon à synthétiser un acide aminé précis.

Aérobic : se dit d'un micro-organisme qui vit ou agit seulement en présence d'oxygène.

Agrobactérie : espèce de bactérie terricole qui peut provoquer des tumeurs dans les plantes par l'introduction d'un segment d'ADN en forme d'anneau — un plasmide tumorigène dans les cellules de ces plantes. Les généticiens utilisent cette propriété pour transmettre certains gènes aux plantes cultivées, afin de renforcer leur résistance aux pesticides.

Amplification : production de nombreuses copies d'un gène ou d'une séquence chromosomique.

Anaérobic : se dit d'un micro-organisme qui vit ou agit en l'absence d'oxygène.

Anticorps : protéines (aussi appelées immunoglobulines) produites par le système immunitaire en réaction à l'introduction de molécules étrangères appelées antigènes. Les anticorps réagissent avec ces molécules afin de prévenir une infection. Un anticorps se caractérise par une structure complémentaire de celle de l'antigène, avec lequel il est ainsi capable de se combiner pour en neutraliser l'effet.

Anticorps monoclonaux : anticorps purifiés hautement spécifiques dérivés d'un seul clone et ne reconnaissant qu'un seul antigène.

Ces défis et enjeux seront repris plus en détail dans le second volet de la présente série, intitulé *Cadre d'intervention*, à la suite des consultations menées avec l'industrie et les autres intervenants dans le but d'arrêter un plan d'action pour stimuler la compétitivité des bio-industries.

Pour obtenir un complément d'information au sujet des questions abordées dans le présent document, s'adresser à :

Direction générale des bio-industries
Industrie Canada

Bureau régional de Toronto

Mario Perek

151, rue Yonge, 4^e étage

Toronto (Ontario) M5C 2W7

Téléphone : (416) 973-5033

Télécopieur : (416) 973-5131

Courrier électronique : perek.mario@ic.gc.ca

Administration centrale

George Michaliszyn

235, rue Queen, 9^e étage

Ottawa (Ontario) K1A 0H5

Téléphone : (613) 954-4715

Télécopieur : (613) 952-4209

Courrier électronique : michaliszyn.george@ic.gc.ca

4.5 Conclusion

Le Canada ne joue pas encore un grand rôle en biotechnologie, mais il possède beaucoup d'entreprises en voie de formation ou d'expansion présentant un bon potentiel dans des créneaux particuliers. Les possibilités d'exportation sont intéressantes, mais malgré le sérieux des recherches universitaires et les investissements considérables de l'État, la commercialisation des produits reste lente. Dans le monde entier, la situation est similaire : la plupart des entreprises de biotechnologie ne vendent pas encore leurs produits et perdent de l'argent.

Voici quelques uns des principaux défis que les gouvernements et l'industrie doivent relever :

- rédiger des règlements établissant un équilibre adéquat entre l'éthique, la protection de l'environnement et la protection des consommateurs, d'une part, et le coût occasionné par la réglementation, d'autre part;
- maintenir une solide base de recherche universitaire, et favoriser les mécanismes de transfert de technologie ainsi que l'acquisition de la capacité industrielle nécessaire pour passer de l'étape de la recherche à l'étape de la production;
- se doter d'une capacité intérieure de fabrication en veillant à maintenir des coûts concurrentiels, c'est-à-dire en quantifiant les coûts relatifs de production au Canada comparativement à ceux des autres pays et en encourageant les investissements;
- améliorer la diffusion de la technologie dans les autres secteurs de l'économie et déterminer les facteurs qui influencent l'adoption de la technologie;
- améliorer la coordination de la formation professionnelle et de la planification stratégique des besoins en ressources humaines, et encourager la mise en place de programmes d'apprentissage;
- s'attaquer aux questions financières, surtout dans le cas des entreprises qui en sont à leur premier stade de développement et œuvrent dans des secteurs autres que la santé;
- attirer les investissements et les partenaires adéquats afin de pouvoir partager les coûts des essais cliniques, de l'approbation réglementaire et de la commercialisation internationale.

Le Canada a tout ce qu'il faut pour devenir un concurrent de haut calibre dans certains créneaux de marché.

4.4 Perspectives

En raison de l'avantage qu'il détiend par rapport aux États-Unis au chapitre du prix de revient, le Canada est bien placé pour attirer de nouveaux investissements. Certaines des perspectives les plus prometteuses concernent les soins vétérinaires liés à l'aquaculture. La croissance rapide de l'élevage d'espèces marines présente des débouchés éventuellement considérables pour les vaccins ichthyologiques et pour les tests de diagnostic hors-laboratoire visant la détection rapide des maladies chez les poissons.

En biotechnologie végétale, les principales applications sont la mise au point de graines de colza et de soja possédant de nouvelles propriétés oléagineuses, de graines de blé modifiées possédant une canola et de pommes de terre à rendement élevé et résistant aux parasites, de graines de colza canola et de soja possédant de nouvelles propriétés oléagineuses, de graines de blé modifiées possédant une teneur en gluten et en amidon qui en facilite la transformation et enfin l'orge de brasserie.

La biotechnologie forestière peut accroître la productivité de diverses façons : en augmentant l'endurance des arbres au froid, en accélérant leur croissance et en les protégeant des parasites et des maladies. À court terme, c'est l'amélioration génétique des propagules de conifères, l'embryogénèse somatique en vue d'accélérer le cycle de reproduction des arbres et la production de biopesticides qui offrent le plus grand potentiel.

On pourrait mieux faire valoir l'excellente réputation du Canada dans l'élevage de bovins en bonne santé, la qualité supérieure de ses races laitières et sa technologie de transfert d'embryons. Les marchés de l'Amérique du Sud et de l'Amérique centrale offrent les débouchés les plus intéressants, grâce à la mise en place dans ces régions de programmes de croisement faisant appel à des taureaux canadiens. Des possibilités intéressantes pourraient également se présenter en Europe par suite de l'alerte à l'ESB et de la décision du gouvernement du Royaume-Uni d'abattre un grand nombre de têtes de bétail.

En ce qui concerne la biodégradation accélérée, les principaux débouchés à l'étranger se trouvent dans les États américains frontaliers. L'Europe de l'Est constitue un marché très prometteur, mais la concurrence de la Union européenne y sera très vive.

... et des débouchés pour la biodégradation accélérée.

... des croisements de bétail en Europe et en Amérique du Sud ...

... de l'industrie forestière ... aux parasites ... supérieur et résistantes à rendement ... des cultures alimentaires ... l'aquaculture ...

Les avantages relatifs du Canada sur les États-Unis, sur le plan des coûts, attirent les investisseurs, surtout dans les domaines de l'aquaculture ...

On prévoit une aggravation de la pénurie de main-d'œuvre qualifiée dans certains secteurs comme le génie biotechnologique, les affaires réglementaires et l'exportation, ce qui pourrait désavantager le Canada par rapport à ses concurrents. En outre, le régime fiscal et le niveau inférieur des salaires au pays compliquent le recrutement de personnel étranger et encouragent la fuite des cerveaux canadiens.

Un autre grand défi consiste à s'assurer que la réglementation canadienne est efficace et adaptée tant aux besoins des producteurs qu'à ceux des consommateurs, et qu'elle reste concurrentielle et compatible avec celle des autres pays.

Le Canada ne possède pas assez de grands fabricants d'enzymes industriels, d'ingrédients alimentaires transgéniques et de vaccins vétérinaires pour exploiter les débouchés croissants dans ces domaines.

Comme le Canada possède peu d'établissements de fabrication respectant les normes de la FDA en ce qui a trait à l'élaboration des produits biopharmaceutiques, les entreprises sont contraintes de sous-traiter leur production aux États-Unis ou ailleurs.

Dans des domaines particuliers, il serait peut-être souhaitable de lever certains obstacles structurels à l'utilisation de la biotechnologie. En foresterie, comme la plupart des terres appartenant aux gouvernements provinciaux, les entreprises n'ont pas grand intérêt à profiter des innovations en reboisement. Le secteur des pâtes et papiers, par ailleurs, a toujours été lent à évoluer et réticent à mettre à l'essai des nouvelles technologies comme le blanchiment biologique ou la prévention de la formation des boues.

Même si elle est considérable, l'expérience des entreprises canadiennes en biorestauration des sols ne leur permet pas de se démarquer de la concurrence étrangère. Il y a trop peu de projets pilotes marquants pour étayer les résultats annoncés.

Enfin, bien que le problème soit d'envergure planétaire, il reste beaucoup à faire pour rassurer les consommateurs au sujet de la biotechnologie.

La difficulté de recruter à l'étranger n'arrange en rien les pénuries de compétences au pays.

Le Canada a peu de fournisseurs et ses capacités sont restreintes dans certains domaines.

Des entraves inhérentes aux institutions empêchent la diffusion de certaines biotechnologies.

Il faut rassurer les consommateurs quant à l'innocuité des produits issus de la biotechnologie.

4.2 Principaux atouts de l'industrie

Le Canada possède des atouts dans certains champs de recherche comme la génétique médi- cale, le cancer et les maladies cardiovasculaires, et dans des secteurs particuliers de mise au point, notamment les vaccins. Dans le domaine médical, le Canada est doté d'établissements de recherche comme l'université de Toronto et ses hôpitaux d'enseignement affiliés, qui constituent la plus grande faculté de médecine en Amérique du Nord. Dans le domaine des services, l'un des atouts connexes du Canada a trait à la capacité des laboratoires canadiens de réaliser, pour le compte d'entreprises canadiennes et étrangères, des essais cliniques dans le but de vérifier l'innocuité et l'efficacité de nouveaux médicaments, et d'effectuer les études concernant la réglementation nécessaire pour présenter une demande d'autorisation à la FDA. Le Canada possède aussi de solides compétences en biotechnologie agricole, grâce aux recherches menées par les universités de Guelph et de la Saskatchewan, par l'Institut de biotechnologie des plantes du Conseil national de recherches du Canada et par Agriculture et Agroalimentaire Canada. Il est concurrentiel dans le domaine de l'élevage, de la micropropagation, de la culture de tissus et de la sélection des plantes. Cette dernière compétence permet à l'Ouest canadien, en particulier, d'attirer de plus en plus de sélectionneurs de végétaux possédant d'excellentes relations à l'étranger. Le Canada est aussi un chef de file mondial en embryogénèse somatique pour la propagation des conifères et des fleurs, en élaboration de vaccins ichtyologiques et en optimisation des stocks de géniteurs aquatiques, ainsi qu'en élaboration et production de souches de levures.

4.3 Défis et enjeux actuels et à venir

Au Canada, et la majorité des entreprises sont de petite taille et peu de produits ont été commercialisés. Les découvertes universitaires sont, en règle générale, concédées sous licence à des multinationales étrangères, à bas prix, car peu d'entreprises canadiennes possèdent les capacités techniques et commerciales nécessaires pour réaliser les études de marché voulues, financer l'enregistrement d'un brevet international et exploiter les nouvelles technologies. Il faut du capital patient et du capital de risque pertinent parce que la mise en marché de nouvelles technologies requiert beaucoup de temps. Le financement est devenu plus accessible depuis quelques années, mais demeure un problème pour les jeunes entreprises, surtout en dehors du secteur médical.

Les points forts du Canada en biotech- nologie humaine se trouvent en médecine et dans les vaccins, les services d'essais cliniques . . . ainsi que dans les compétences spécialisées en agroalimentaire et en horticulture à caractère commercial. Les entreprises canadiennes sont petites, et peu d'entre elles détiennent des licences commerciales. Le financement reste un défi de taille pour les nouvelles entreprises.

On utilise des micro-organismes présents à l'état naturel pour les procédés de **lessivage des minéraux** et de concentration des métaux tels que l'or et l'uranium, mais l'activité commerciale demeure cantonnée aux gisements à faible teneur ou aux stériles ne se prêtant pas au lessivage traditionnel au cyanure. Tant que les métaux seront abondants et faciles à extraire, l'exploitation microbiologique des mines n'offrira aucun avantage économique. Mais il existe d'autres applications commercialement plus viables, comme la prévention des écoulements d'acide des mines et le traitement des effluents miniers. Grâce à CANMET, le Canada a des atouts de recherche considérables en bihydrométallurgie et dans les applications environnementales connexes, mais compte tenu de l'aspect économique de la production minière, les applications commerciales en sont encore aux toutes premières étapes du développement et de la mise en œuvre.

... sont peu économiques en exploitation minière ...

Les préoccupations environnementales amènent les fabricants de **pâtes et papiers** à se pencher sur l'utilisation d'enzymes et de bactéries pour remplacer les produits chimiques classiques : l'agrobactérie pour réduire la concentration de sous-produits haloalcoolisés dans les polymères de traitement du papier; des xynalases pour le blanchiment biologique de la pâte afin de réduire l'utilisation de chlore; des lipases et cellulases pour extraire les encres et les toners du papier recyclé; et la prévention biologique de la formation de dépôts dans les machines de fabrication du papier. Toutefois, le rôle de la biotechnologie dans le secteur des pâtes et papiers reste limité : les enzymes coûtent souvent trop cher par rapport aux produits chimiques traditionnels tels que les biocides et, pour de nombreuses applications, la taille relativement modeste du marché ne justifie pas la mise au point et la fabrication d'enzymes particuliers. De plus, le transfert des inventions dans l'industrie se heurte à de sérieux problèmes du fait de la nature conservatrice du secteur et de l'impossibilité d'organiser des essais en usine.

... pour résoudre les problèmes environnementaux dans l'industrie des pâtes et papiers.

La biotechnologie joue un rôle minime dans le **secteur forestier** en raison des paramètres économiques. Dans le secteur des produits du bois, les possibilités de commercialisation d'un enzyme ou d'une bactérie empêchant les taches de sève qui déparent le bois sont limitées par la petite taille du marché. C'est dans le secteur du reboisement forestier que l'on trouve l'application la plus prometteuse de la biotechnologie, avec l'embryogénèse somatique, et les chercheurs canadiens font partie des chefs de file mondiaux dans ce domaine. Toutefois, comme la plupart des terres forestières appartiennent à l'État, l'industrie n'est guère motivée à investir dans la nouvelle technologie.

La régénération des forêts constitue l'application la plus prometteuse.

biodégradation accélérée et par le temps nécessaire pour atteindre les résultats désirés, ainsi que par le manque d'uniformité des règlements d'approbation en vigueur dans les diverses provinces du Canada. On manque de connaissances scientifiques de base en ce qui a trait aux organismes en cause. Avant que l'on puisse exploiter pleinement le potentiel commercial des procédés de biodégradation accélérée, il faudra mener des recherches plus poussées sur des niveaux contaminants cibles, sur la nature et la maîtrise des bioprocédés, sur la sélection et la caractérisation d'autres organismes d'origine naturelle possédant une meilleure capacité de dégradation et sur la mise au point de procédés de diagnostic des emplacements, ainsi que de systèmes de surveillance. En améliorant les capacités de prédiction et de validation des procédés et en facilitant l'accès à des lieux de démonstration, on favoriserait la diffusion de ces procédés. Contrairement à ce que l'on observe dans les autres secteurs de la biotechnologie, les alliances stratégiques en R-D ne jouent pas un rôle important ici; quand il y en a, elles sont habituellement de courte durée et limitées à la réalisation de projets précis. Ce qui importe avant tout, c'est de s'associer avec de petites et moyennes entreprises de génie environnemental, qui ne possèdent pas de compétences biologiques mais sont au courant des projets de biodégradation accélérée.

En raison de la faiblesse des cours du pétrole, il n'est pas compétitif sur le plan financier ou technique d'avoir recours à la biotechnologie plutôt qu'aux méthodes actuelles pour produire des **carburants** et des **produits chimiques** en vrac. L'application qui a connu le plus de succès est la production d'enzymes industriels par fermentation.

Le marché mondial des enzymes industriels est évalué à 1,4 milliard de dollars américains et devrait enregistrer une croissance de 5 p. 100 par an au cours des cinq prochaines années, pour atteindre 1,8 milliard d'ici l'an 2000. Plusieurs secteurs industriels différents utilisent des enzymes : détergents, féculents, textiles, bière et vin, sucre, gras et huiles, et pâtes et papiers. Les principales applications sont les détergents (40 p. 100), les aliments (35 p. 100) et les textiles (14 p. 100). À l'heure actuelle, environ 50 p. 100 des enzymes sont produits par génie génétique et l'on s'attend à ce que cette proportion augmente. Les efforts de R-D sont axés sur l'amélioration des caractéristiques fonctionnelles, telles que la résistance à la chaleur et la stabilité dans les solvants durs, sur la découverte de nouvelles applications pour la gamme existante d'enzymes industriels, et sur la découverte de nouveaux enzymes pour de nouvelles applications. Les grands producteurs sont des multinationales d'Europe et du Japon. Novo Nordisk, du Danemark, est le plus gros fournisseur mondial, avec environ la moitié du marché. La Commission européenne a décidé de mettre l'accent sur la R-D relative aux bio-enzymes pour maintenir la compétitivité de son industrie. Les coûts en capital, les dépenses de R-D, l'infrastructure de marketing et les services technico-commerciaux requis à l'appui de la nature mondiale de l'industrie situent vraiment très haut la barre pour les nouveaux venus dans le secteur.

Les enzymes d'origine
biotechnologique
sont utilisées dans
les détergents,
la nourriture
et les textiles . . .

les produits pharmaceutiques. Ces usages pourraient s'avérer plus attrayants, car ils ne sont pas sujets aux mêmes prix platond que les cultures classiques de produits courants.

L'aquaculture fournit actuellement environ 20 p. 100 de la récolte mondiale de poisson; 85 p. 100 de la production provient d'Asie, 8 p. 100, d'Europe et 3 p. 100, d'Amérique du Nord. La Chine, le Japon et Taïwan dominent le marché des produits d'élevage maritime (en valeur). Pour les crevettes d'élevage, la Thaïlande, la Chine, l'Indonésie (qui prend le dessus sur la Chine), l'Équateur et l'Inde sont les chefs de file mondiaux. La Norvège et l'Écosse sont les principaux producteurs de saumon d'élevage, suivis par l'Amérique du Nord, le Chili et le Japon. Cependant, on commence à peine à élaborer la biotechnologie de deuxième génération touchant l'aquaculture et les espèces marines. La recherche sur les agents pathogènes ichthyologiques, par exemple, en est encore au stade embryonnaire, si on la compare à la recherche sur les agents pathogènes des humains et des mammifères. Il n'existe qu'un nombre limité de vaccins sur le marché, destinés surtout à lutter contre les infections bactériennes, mais aucun pour combattre les maladies d'origine virale. Même si l'on a isolé et caractérisé bon nombre de substances bioactives dans le milieu marin (par exemple, le composé manolide, extrait d'une éponge du Pacifique, qui pourrait être un agent anti-inflammatoire), peu de produits pharmaceutiques tirés de ces substances ont été commercialisés jusqu'ici. Beaucoup de ces composés sont de très grosses molécules complexes, donc difficiles à produire. Pour ce qui est de la production de stocks de géniteurs, on recourt couramment aux hormones classiques et aux hormones de reproduction ajoutées à l'alimentation, ainsi qu'à la manipulation monosex, pour créer des poissons à croissance plus rapide. On a mené, des recherches poussées au Canada en vue d'élaborer des poissons transgéniques, mais il faudra de nombreuses années pour que des générations successives de saumon transmettent leurs gènes à leur descendance, et pour que ces espèces manipulées génétiquement surmontent les obstacles créés par la réglementation et soient acceptées par l'ensemble des consommateurs.

Le marché international des **procédés de biodégradation accélérée**, actuellement estimé à 400 millions de dollars américains environ, devrait doubler d'ici la fin de la décennie. Les États-Unis et l'Union européenne détiennent environ 55 et 35 p. 100 du marché respectivement, et l'on s'attend à ce que l'Union européenne rattrape les États-Unis d'ici cinq ans. En Amérique du Nord, les procédés de biodégradation accélérée ne représentent pas plus de 2 p. 100 du marché total des procédés correcteurs, alors que la proportion est de 8 p. 100 en Europe. La demande est surtout liée à la vente de terrains et aux plaintes de la population, en fonction de la réglementation en vigueur. Les entreprises canadiennes ont une expérience respectable en biorestauration des sols, et ciblent surtout les organismes gouvernementsaux, les usines pétrochimiques et les distributeurs de produits pétroliers. La diffusion commerciale de ces procédés a cependant été entravée par le voile de mystère qui entoure la nature de la

On prévoit une forte
croissance dans le
domaine de la
biodégradation
accélérée, où les
entreprises canadiennes
s'affirment dans le
traitement
des ressources.

La biotechnologie
aquacole en est encore
aux toutes premières
étapes de mise
au point.

... les produits	d'origine animale	comprennent les	embryons et le sperme	de bétail mais les autres	produits ont des	débouchés limités	en raison de questions	de sécurité.
Au Canada, les	la biotechnologie	agricole devraient	permettre d'augmenter	la productivité des	produits de base et	à valeur ajoutée.			

donné que les entreprises internationales qui mettent au point les lignées tolérantes aux herbicides et aux insectes n'ont accordé à aucune entreprise de semences l'accès exclusif à leur technologie. Ils octroient plutôt une licence à des cultivateurs de semences sur les principaux marchés agricoles, relativement à une technologie qui comprend des caractéristiques agromonomiques particulières pour les conditions locales de sol, de climat et de parasites.

Le Canada fournit environ 30 p. 100 du stock reproductif de vaches laitières distribué dans le monde; il exporte des animaux, des embryons et de la semence bovine dans 30 pays. L'Amérique du Sud et l'Amérique centrale offrent le plus grand potentiel, étant donné la mise en place, dans ces régions, de programmes de croisement faisant appel à des reproducteurs d'origine canadienne pour constituer des troupeaux laitiers à haut rendement. Le Royaume-Uni présente aussi des possibilités très intéressantes depuis l'alerte à l'encéphalopathie spongiforme des bovins (ESB), qui a contraint le gouvernement à décréter l'abattage d'un grand nombre de têtes de bétail.

Dans les autres secteurs de l'agroalimentaire, les débouchés à l'étranger risquent d'être beaucoup plus limités. Même si les exportations canadiennes d'animaux vivants dépassent un milliard de dollars par an, la mise au point de nouveaux animaux reproducteurs d'intérêt commercial, dont les caractéristiques auront été améliorées par manipulation génétique quant à la rapidité de croissance et à la composition corporelle, risque de prendre encore de nombreuses années, à cause de problèmes techniques et de considérations relatives à la sécurité publique. Par ailleurs, la sélection génétique fait face à la concurrence de techniques classiques comme l'amélioration de l'alimentation, la reproduction sélective, l'administration d'hormones et la vente d'embryons.

La biotechnologie bien appliquée devrait notamment permettre de réduire les coûts unitaires de production, par exemple en augmentant le rendement des cultures ou en améliorant l'efficacité de conversion des aliments pour le bétail. Et cette augmentation de productivité permettra au secteur agroalimentaire canadien d'être mieux placé sur le plan de la concurrence internationale. Il y a néanmoins un revers à la médaille : comme pour les innovations précédentes, l'augmentation de produits disponibles entraînera une pression à la baisse des prix. S'ils veulent éviter une baisse de leurs profits et de leur part de marché, les producteurs canadiens devront adopter la technologie au même rythme que leurs concurrents, car les retardataires seront confrontés à des prix moins élevés pour leurs produits.

D'autres applications agricoles de la biotechnologie pourraient mener à des produits à valeur ajoutée plus élevée, notamment des huiles améliorées (contenant moins d'acides gras saturés) meilleures pour la santé, ou encore des produits à usage industriel non-alimentaires, comme

Le tableau 5 donne le détail des prévisions de forte croissance visant le secteur de la biotechnologie agroalimentaire.

Tableau 5. Pénétration mondiale des produits recommandés dans le secteur agroalimentaire (estimations)

Produit	1995	2000	2005	Pénétration en 2005
(en millions de dollars américains)				
Médicaments vétérinaires	100	700	2 000	> 10 %
Vaccins vétérinaires	50	500	3 000	50 %
Diagnostos vétérinaires	100	200	300	100 %
Animaux reproducteurs	—	—	20	très limitée
Médicaments tirés d'animaux	—	—	?	reste à prouver
Pesticides microbiens	5	10	100	< 1 %
Inoculants microbiens	—	5	20	fraction d'un petit marché
Semences transgéniques	10	700	2 000	considérable
Produits primaires transgéniques	15	100	500	de 5 à 10 %
Horticulture	—	5	10	produits spécialisés, très limitée
Diagnostos pour végétaux	100	200	500	100 %
Alimentation animale	20	100	500	10 % des additifs alimentaires
Produits chimiques tirés de plantes transgéniques	—	20	100	inconnue
Total	400	2 540	9 050	

Source : Decision Resources, *Biotechnology in Agriculture*, septembre 1995.

Au Canada, les produits présentant les meilleures perspectives d'exportation à court terme sont le colza canola et la pomme de terre. Le colza canola manipulé génétiquement pour résister aux herbicides et présenter des qualités oléagineuses supérieures sera prêt pour l'exportation en 1996-1997; il devrait enlever une part du marché canadien du colza canola classique, évaluée à un milliard de dollars. Avec une valeur à la ferme dépassant les 500 millions de dollars, la pomme de terre est le légume le plus lucratif au Canada, et 70 p. 100 de la production est exportée. La pomme de terre transgénique (qui résiste au doryphore du Colorado) sera elle aussi prête pour l'exportation en 1996-1997. On poursuit les recherches en vue de mettre au point des variétés résistant aux maladies et d'autres qui absorbent moins l'huile de cuisson. À plus long terme, ce sont le blé et l'orge qui présentent les perspectives les plus prometteuses. Les exportations de semences transgéniques sont minimes, sauf celles du colza canola, étant

À court terme, les cultures de colza canola et de pomme de terre offrent des perspectives intéressantes pour l'exportation . . .

Certains observateurs soutiennent que les produits biopharmaceutiques déjà commercialisés, dans leurs indications classiques et nouvelles, généreront encore la plus grande partie des recettes au milieu de la prochaine décennie. Le marché est dominé par des sociétés américaines comme Amgen, Chiron, Biogen et Genentech. Des centaines d'autres entreprises n'ont pas encore réussi à produire de nouveaux médicaments présentant un intérêt commercial appréciable; elles risquent fort de se retrouver cantonnées dans un rôle de sous-traitants pour la R-D.

Les tests de diagnostic basés sur les réactions des anticorps aux antigènes ou sur l'ADN sont plus rapides, plus sensibles et plus faciles à effectuer que les méthodes désuètes d'étude au microscope, de culture de micro-organismes et de coloration chimique des cellules et des tissus à des fins histologiques. Le segment biotechnologique du marché du diagnostic *in vitro* est évalué à environ 5 milliards de dollars américains, et ce montant devrait augmenter d'environ 10 p. 100 par an au cours des cinq prochaines années. Dans certains domaines (marqueurs tumoraux, maladies infectieuses, marqueurs cardiaques, tests d'auto-immunité, troubles génétiques, etc.), on prévoit une augmentation des ventes de l'ordre de 15 p. 100 par an. Les principaux facteurs de croissance du marché sont le passage de méthodes manuelles peu coûteuses à des systèmes automatisés à prix élevé, l'introduction de nouvelles méthodes diagnostiques par marqueur et la récente décision de la FDA dispensant les fabricants de marqueurs tumoraux, actuellement distribués dans le commerce et utilisés uniquement à des fins de surveillance, de l'autorisation préalable à la mise en marché, ce qui pourrait accélérer la commercialisation de certains tests. L'industrie est dominée par de grandes multinationales, qui commercialisent les systèmes automatisés. L'un des premiers facteurs de succès est l'envergure du parc informatique de la société, qui détermine non seulement la vente lucrative de réactifs, mais encore fait obstacle à la concurrence. À moins qu'ils offrent un produit unique, les nouveaux venus et les petites sociétés comme celles qui sont établies au Canada ont peu d'espoir de percer dans cette industrie, où il est extrêmement difficile de soutenir la concurrence et de prospérer. Même avec un produit novateur, le succès commercial dépend de la capacité de l'entreprise à mettre en marché des produits spécialisés à faible volume, qui n'intéressent pas les multinationales, ou à s'allier avec les grands fabricants pour élaborer des produits utilisables dans les systèmes automatisés. La restructuration fondamentale des systèmes de santé, qui se traduit par des pressions sur les prix et par la limitation des remboursements, qui a lieu un peu partout dans le monde, exerce un effet à la baisse sur l'ensemble du marché du diagnostic. Pour se vendre, les tests devront être novateurs, vendus à un prix concurrentiel, pertinents du point de vue clinique, remboursables et susceptibles d'être effectués par des techniciens moins qualifiés.

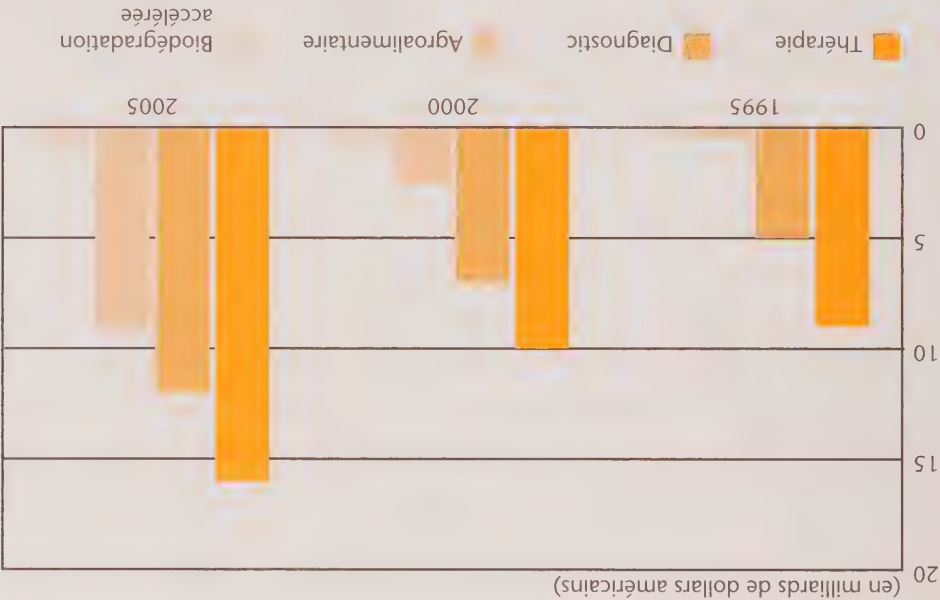
Les perspectives sont incertaines pour les entreprises canadiennes. Les tests de diagnostic biotechnologiques sont plus rapides, plus sensibles et plus faciles à utiliser, et les ventes annuelles, de 5 milliards de dollars américains, augmentent de 10 à 15 p. 100 par an.

4 PERSPECTIVES DE CROISSANCE DE L'INDUSTRIE

4.1 Aperçu de la demande

Selon les estimations, la demande mondiale de produits et services de biotechnologie passera du niveau actuel, qui se situe aux environs de 15 milliards de dollars américains, à 38 milliards d'ici 2005. C'est dans le secteur de l'agroalimentaire que l'on s'attend à la croissance la plus marquée (voir la figure 2). Comme dans les autres secteurs du marché, c'est après l'an 2000 que la croissance la plus rapide devrait survenir.

Figure 2. Marché mondial de la biotechnologie



Source : Industrie Canada, d'après les données de Decision Resources Inc.

Pour les **produits biopharmaceutiques**, on prévoit que la croissance devrait se limiter à 3 p. 100 par an pour le reste de la décennie, soit nettement en-deçà du taux de croissance annuel de 10 p. 100 enregistré dans ce segment au début des années 1990. On compte moins d'une vingtaine de médicaments biotechnologiques sur le marché, dont six représentent 80 p. 100 des ventes. Quelque 300 produits de biothérapie en sont à diverses étapes d'élaboration clinique dans le monde, ce qui représente au moins 30 p. 100 de tous les nouveaux médicaments en préparation, mais peu de produits révolutionnaires se dessinent à l'horizon. Les pressions à la baisse exercées sur les produits médicaux par les États et les compagnies d'assurances qui en rembourseront le prix limiteront considérablement la croissance du marché dans le monde entier.

Les ventes de produits

biopharmaceutiques

vont ralentir et le

nombre de médica-

ments de grande

importance à la veille

d'être commercialisés

sera moindre.

Les ventes mondiales

devraient plus que

doubler d'ici 2005.

3.10 Développement durable

La crainte des répercussions négatives involontaires que le recours à la biotechnologie pourrait avoir sur l'environnement (voir ci-dessus la section 3.6 – *Préoccupations des consommateurs*) doit être envisagée dans un cadre tenant compte de la contribution appréciable que la biotechnologie peut apporter au développement durable en offrant de nouvelles possibilités de connaissance et de gestion de l'environnement. La découverte de variétés de végétaux résistants aux insectes et aux maladies permettra aux agriculteurs d'être moins dépendants des pesticides et des herbicides, et d'obtenir de meilleurs rendements, ce qui réduira du même coup les pressions en vue de la mise en culture des forêts et des terres sauvages. Il est possible d'améliorer les cultures pour accroître leur qualité nutritive et les possibilités de transformation. De nouveaux enzymes pourront être ajoutés aux aliments du bétail pour en augmenter la teneur alimentaire tout en réduisant la quantité d'éléments nutritifs dans leurs déchets. De nouveaux procédés de traitement biologique peuvent amoindrir les risques environnementaux et accroître la disponibilité d'eau potable.

Dans les pays de climat nordique, la biotechnologie peut donner aux cultures une plus grande tolérance au froid et prolonger ainsi la saison de croissance. Elle peut aussi jouer un rôle de premier plan en allégeant les pressions mondiales sur les ressources agricoles et naturelles, et combler ainsi les besoins des pays en développement. L'industrie peut répondre aux besoins de pays comme le Pakistan, l'Inde et les Philippines en leur offrant des plantes ayant une plus grande tolérance au sel, et à ceux des pays d'Afrique, qui recherchent des plantes résistant à la sécheresse. Partout dans le monde, la biotechnologie peut accroître la productivité de l'aquaculture, secteur qui devra répondre à une forte croissance de la demande au cours des prochaines décennies, pour nourrir une population grandissante et compenser la diminution des débarquements de poissons sauvages.

La biotechnologie peut avoir des effets bénéfiques sur l'environnement en allégeant la dépendance à l'égard des produits chimiques traditionnels pour la lutte contre les parasites et les mauvaises herbes

. . . en prolongeant la saison de croissance, en diminuant les pressions sur les ressources et en augmentant la productivité.

génétiques, la fameuse « carcinosouris » de l'université Harvard. D'autres animaux subissent actuellement des modifications génétiques qui leur feront sécréter des substances pharmacologiques de haute valeur dans leur lait, et des travaux du même genre sont en cours pour créer des végétaux porteurs de protéines thérapeutiques. Mis à part l'aspect éthique de la question, les personnes qui s'opposent à ces activités craignent que des brevets de ce genre n'entravent la recherche fondamentale, du fait que les chercheurs devront verser des redevances. En outre, les coûts des facteurs de production agricole s'en trouveront majorés, et des marchés agricoles entiers seront fermés à la concurrence. Pour leur part, les entreprises concernées font valoir que la protection des découvertes par un brevet est la seule forme de protection propre à garantir leur rentabilité et qu'en l'absence d'une telle protection, nul n'investirait dans ces projets. Les entreprises sont aussi plus portées à mener leurs recherches et à commercialiser leurs produits dans les pays qui se sont dotés d'un régime de réglementation favorable. Les arguments au sujet des pertes et des avantages économiques sont difficiles à prouver et méritent d'être examinés plus à fond. Industrie Canada est en train d'évaluer jusqu'à quel point la politique canadienne en matière de propriété intellectuelle protège les intérêts stratégiques du pays.

La Commission royale d'enquête sur les nouvelles technologies de reproduction s'est opposée à l'octroi de brevets sur le sperme, les œufs, les zygotes, les embryons et les fœtus humains. L'OPIC autorise le dépôt de demandes de brevets pour des micro-organismes (c'est-à-dire les algues, les bactéries, les champignons, les protozoaires et les virus) et pour des lignées cellulaires, mais refuse d'accorder la protection d'un brevet pour les formes de vie multicellulaires. Il en a été appelé récemment devant les tribunaux de la décision du commissaire aux brevets de rejeter plusieurs demandes relatives à l'onco-souris, mais il pourrait s'écouler plusieurs années avant que cette question particulière ne soit réglée. À l'heure actuelle, l'OMC et l'ALENA n'exigent pas que le Canada octroie des brevets sur les formes de vie supérieures, mais il est fort possible que les États-Unis fassent des pressions en ce sens. Le Canada doit se doter d'une politique en la matière et la présenter à l'OMC avant le 1^{er} janvier 1999.

L'OPIC refuse d'accorder des brevets sur les formes de vie multicellulaires. Les méthodes de traitement peuvent être protégées par des brevets aux États-Unis, mais ce n'est pas le cas au Canada ni en Europe . . . ce qui pourrait influencer la thérapie génique.

Les méthodes de traitement médical ne sont pas brevetables au Canada, non plus que dans les pays d'Europe ou dans de nombreux autres pays (parce qu'elles sont considérées comme des inventions sans application industrielle éventuelle), mais elles le sont aux États-Unis. Les thérapies géniques, si les cellules traitées sont rendues à leur hôte, sont considérées comme des méthodes de traitement médical et, à ce titre, ne peuvent être brevetées au Canada. Par contre, les procédés utilisés pour modifier les cellules à l'extérieur du corps peuvent faire l'objet d'un brevet. L'accès des Canadiens à la thérapie génique dépendra de la capacité d'obtenir une licence relative à la technologie de transformation pertinente (on trouvera à l'annexe D — *Brevets*, un aperçu général des questions de brevets aux États-Unis et en Europe).

temps est encore plus essentiel car les cycles de vie des produits ne sont pas longs. Or, les entreprises canadiennes n'ont généralement pas les ressources voulues pour entamer des poursuites en justice ou défendre leur propriété intellectuelle en cas de contestation. C'est pourquoi elles recherchent très tôt le partenariat avec un allié aux poches bien garnies.

Un grand nombre de technologies entrent en jeu dans la création d'un produit par manipulation génétique, ce qui peut influencer sur la capacité d'une entreprise à affronter la concurrence. Toute société ayant besoin d'accéder à ces technologies doit choisir des titulaires de brevets qui pourront, le cas échéant, lui octroyer une licence. Il y a parfois incertitude quant à la propriété de certaines technologies clés, lorsque plusieurs sociétés la revendiquent en même temps. Un certain nombre de brevets très larges délivrés aux États-Unis et en Europe, qui causent un blocage effectif, sont également à l'origine de conflits. Mentionnons notamment le brevet très large détenu par Agracetus, sur les variétés de soja obtenues par manipulations génétiques, et celui de Gene Therapy, qui englobe toutes les méthodes thérapeutiques reposant sur des gènes humains *ex vivo*.

Les retards dans l'obtention des brevets de biotechnologie sont un phénomène mondial. Il en est ainsi en raison de la nature avant-gardiste et de la complexité de ce domaine, mais aussi en raison de l'envergue de la protection réclamée par les demandeurs. Il s'ensuit souvent de longs procès intentés afin de déterminer si les demandes sont suffisamment étayées. L'arrière d'affaires en suspens crée des difficultés aux entreprises désireuses de confirmer qu'elles ne violent pas les droits de propriété d'un concurrent, car si une autre société se voyait accorder la priorité, elles pourraient perdre plusieurs années de recherches. La situation se complique encore si la portée du brevet demandé a considérablement diminué entre le moment de la demande et celui de l'émission. L'Office de la propriété intellectuelle du Canada (OPIC) dispose actuellement de neuf examinateurs spécialisés en biotechnologie et envisage d'en recruter deux autres pour réduire l'arrière de demandes. L'OPIC a également entamé des poursuites en rapport avec des demandes déposées avant octobre 1989 et faisant état d'un chevauchement entre domaines de recherche.

Un des problèmes mentionnés par l'industrie a trait à l'incertitude relative à la protection offerte dans le cas des formes de vie supérieures. Une des questions les plus difficiles à régler est celle de savoir s'il est justifiable sur le plan éthique et juridique d'étendre la protection des brevets au matériel génétique et aux formes de vie supérieures telles que les végétaux et les animaux. Se pose également la question connexe de la propriété des matières biologiques commercialisables que l'on recueille dans les pays en développement en vue d'une exploitation possible, comme dans le cas des médicaments produits à partir d'espèces végétales des forêts tropicales. En 1988, les États-Unis ont octroyé le premier brevet visant un animal obtenu par manipulations

Les demandes de brevet peuvent se chevaucher, créer de l'incertitude et mener à des différends.

L'arrière dans l'octroi des brevets peut retarder la R-D.

Les États-Unis acceptent de breveter les formes de vie supérieures.

méthodes rendent poreuses les cellules des plantes, de façon à ce que le matériel génétique puisse y pénétrer), ainsi que le canon bio-balistique à gènes (qui envoie dans la plante, à grande vitesse, des microprojectiles enduits d'ADN).

- Les marqueurs (p. ex., la kanamycine) servent à détecter les cellules transformées. Les cellules qui contiennent le gène résistant à la kanamycine pourront croître dans un milieu de culture où le niveau de cet antibiotique est élevé, tandis que les cellules non transformées ne pourront pas croître.

- Les activateurs utilisés pour contrôler le lieu et le moment où le gène sera exprimé (p. ex., il est souhaitable de ne diriger l'expression des gènes de tolérance aux insectes qu'à des tissus consommés par les insectes, notamment les feuilles). L'activateur le plus courant est dérivé du virus de la mosaïque du chou-fleur. On est en train d'isoler des activateurs présentant des caractéristiques d'expression différentes (p. ex., des activateurs répondant à la lumière, à la chaleur et aux blessures, ainsi que des activateurs présentant des affinités au niveau des tissus pour les semences, les pollens, les nodules radicaux et les tubercules).
- Les technologies inhibant la transcription d'un gène (antisens, « transcription commutée »), nécessaires pour supprimer ou inactiver l'expression de certains gènes (p. ex., pour éviter le ramollissement des tomates).
- Les gènes reliés à un trait particulier, qui régissent certaines caractéristiques comme la tolérance aux herbicides ou la résistance aux insectes.

Il faut toutefois souligner que toutes les méthodes de transformation intéressantes d'un point de vue commercial, ainsi que bon nombre des activateurs et des marqueurs couramment utilisés, sont la propriété exclusive de sociétés multinationales qui offrent ces technologies sous licence pour alimenter les fabricants dans le monde entier.

3.9 Brevets

L'industrie de la biotechnologie a partout été le théâtre de nombreux procès importants sur les droits de propriété intellectuelle. Étant donné que les brevets constituent le principal actif des entreprises, et qu'un seul « coup de maître » rapporte d'énormes profits, celles-ci ont tout intérêt à se doter d'une solide protection en matière de propriété intellectuelle, et elles ont souvent recours aux poursuites en justice comme stratégie pour se ménager ou conserver un avantage concurrentiel. Les universités, ainsi que les instituts de recherche publics et privés sont davantage conscients de l'importance des brevets et recherchent davantage à acquérir et à protéger leur propriété intellectuelle. Les conflits sont plus courants dans ce secteur que dans d'autres parce que la biotechnologie est un champ d'activité relativement nouveau et complexe, où la politique et la jurisprudence ne sont pas encore établies. Ces démarches sont coûteuses, mais le facteur

Les poursuites en justice sont une stratégie importante pour protéger les droits de propriété intellectuelle.

Les techniques d'amplification de l'acide nucléique accroissent l'exactitude des immuno-essais.

Les microplaquettes d'ADN pourraient révolutionner l'exécution des essais grâce à leur faible coût, à leur facilité d'utilisation et à leurs résultats rapides.

On ne dispose pas encore de tests génétiques commerciaux pour la plupart des maladies.

La création de végétaux transgéniques repose sur toute une gamme de technologies exclusives.

L'échelle génétique. La concentration d'acide nucléique d'un échantillon étant très réduite, on a mis au point plus d'une vingtaine de techniques d'amplification différentes de l'acide nucléique. La technique standard est celle de la réaction en chaîne de la polymérase (PCR), mais la plupart des entreprises ne peuvent s'en servir pour élaborer des tests commerciaux de diagnostic destinés aux êtres humains, en raison de restrictions liées aux licences. Une bonne partie des travaux qui se font actuellement dans le domaine des essais se concentrent sur une gamme étroite de maladies infectieuses comme la gonorrhée, la tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il s'ensuit naturellement une forte concurrence dans l'industrie et en technologie. De plus, la commercialisation se fait lentement parce que la procédure actuelle est coûteuse et complexe, et qu'elle demande beaucoup de main-d'œuvre. Avant d'en arriver à une utilisation clinique généralisée, il faudra que les technologies soient adaptées aux procédés automatisés sous une forme permettant un débit élevé. (Depuis le rachat de la technologie d'amplification de la société Canogene par Organon Technika en 1995, aucune entreprise canadienne n'œuvre dans ce domaine.)

Les microplaquettes d'ADN, qui utilisent des plaquettes de silicone contenant un réseau à haute densité de fragments d'ADN afin de saisir et/ou d'amplifier des séquences génétiques particulières, ont la capacité de révolutionner les tests de diagnostic. Les produits de diagnostic contenant des plaquettes d'ADN pourraient éventuellement coûter moins cher, être plus faciles à utiliser et donner des résultats plus rapidement que les tests de diagnostic basés sur la technologie de l'amplification de l'ADN. Les nouveaux produits, qui permettraient aux techniciens d'obtenir des résultats en temps réel mesuré en minutes, conviendraient aux tests exécutés sur les lieux même où se donnent les soins.

La plupart des tests génétiques sont effectués par des chercheurs ou par des laboratoires spécialisés ou de référence, qui mettent au point leurs propres tests. Malgré les progrès réalisés dans le projet de recherche sur le génome humain et le dépistage de gènes précis associés à certaines maladies, peu de tests approuvés par la FDA sont offerts sur le marché, étant donné que la plupart des gènes et des mutations génétiques propres aux maladies ne sont pas encore déterminés.

Pour sa part, le secteur de l'agriculture dépend d'un large éventail de technologies servant à créer des végétaux transgéniques. En voici quelques-unes, parmi les plus importantes :

- Les technologies de transformation nécessaires pour insérer le gène désiré dans les cellules végétales. *Agrobacterium tumefaciens*, une bactérie terricole, est souvent utilisée comme vecteur. Parmi les méthodes de transfert génétique sans vecteur, on compte la stimulation électrique et l'utilisation de produits chimiques comme de polyéthylène glycol (ces deux

de divers mécanismes (antigènes, triplets, ribozyme et leurre du facteur de transcription), déclenchent une intervention thérapeutique plus précoce dans la chaîne moléculaire de la maladie que ne le font les thérapies à base protéique. La thérapie par transduction des signaux (médicaments qui s'attaquent aux signaux chimiques provenant de l'intérieur des cellules) pourrait bien rivaliser avec la thérapie génique sur le plan de l'importance médicale. La glycobiochimie, qui consiste à concevoir des médicaments au moyen de la chimie des glucides et des oligosaccharides, pourrait permettre de créer un nombre beaucoup plus grand de composés thérapeutiques que ne le permet la chimie protéique. En matière de production, il est fort possible que les anciens systèmes d'expression protéinique basés sur *Escherichia coli* ou les levures soient remplacés par des cellules d'insectes ou de végétaux en vue d'applications dans des créneaux particuliers. Enfin, l'utilisation des végétaux et des animaux transgéniques pour la fabrication de protéines biopharmaceutiques fait appel à des méthodes radicalement différentes de celles de la fermentation ou de la culture de cellules de mammifères.

Les immuno-essais ont pris du retard en matière d'automatisation, malgré la demande en ce sens. Les tests de diagnostic sont habituellement commercialisés sous forme de trousses ou de kits complets contenant des ampoules de réactif, des bandes ou des lames réactives, des tubes à essai, des plaques à microtitrage, etc., et ils nécessitent une série complexe d'ajouts de réactif ainsi que plusieurs manipulations de substances liquides. Le marché passe maintenant à un degré élevé d'automatisation, car les laboratoires regroupent leurs activités d'essai pour adopter de nouveaux systèmes à accès aléatoire, basés sur la chimioluminescence et la fluorescence, qui peuvent exécuter un nombre accru de tests. Parmi les autres technologies d'immuno-essai en voie d'élaboration, mentionnons les nouveaux capteurs immunologiques; de nouvelles étiquettes et méthodes de détection qui, contrairement aux systèmes actuels, n'obligent pas à avoir recours au processus complexe de séparation, de lavage et d'ajouts de réactif, et les essais en microdéveloppement à l'aide de plaquettes de silicone.

Les immuno-essais basés sur les réactions des anticorps aux antigènes constituent la méthode de test la plus répandue pour les maladies infectieuses, mais ils ne ciblent pas directement les agents pathogènes. Leur utilisation avec certains types de spécimens est difficile et ils peuvent donner de faux résultats positifs ou négatifs. Les essais de sonde de l'acide nucléique permettent de relever directement les séquences de l'acide nucléique et, ainsi, de déceler la maladie à

- En vertu des règlements de la LCPE concernant la notification des nouvelles substances pour micro-organismes, le Canada a été divisé en un certain nombre d'écozones distinctes, alors qu'en vertu de règlements équivalents aux États-Unis, le continent américain est considéré comme une seule écozone. Cette attitude pourrait désavantager les entreprises canadiennes, qui seraient tenues de présenter des preuves distinctes pour chaque emplacement jugé distinct.

On ne sait pas encore clairement comment les autorités provinciales, dont les compétences portent sur l'utilisation plutôt que sur l'importation et la fabrication *en soi*, choisiront de réglementer les applications de biodégradation accélérée. Les règlements de la LCPE présentent un avantage non négligeable du fait que l'évaluation du risque sera uniforme pour tous les nouveaux produits astreints, ce qui évitera la possibilité de voir appliquer des normes différentes dans les diverses régions du pays. Si les autorités provinciales et municipales décident d'aligner leurs évaluations de l'innocuité des produits sur les résultats de la procédure de la LCPE, les coûts aux entreprises pourraient être réduits au minimum. La garantie d'une procédure saine et uniforme d'évaluation de l'innocuité favorisera la viabilité de l'industrie.

3.8 Technologie

Dans le domaine des produits thérapeutiques, on assiste au regroupement d'un certain nombre de nouvelles technologies qui transformeront la recherche menant à la découverte de nouveaux médicaments. Il s'agit de la génomique, c'est-à-dire la mise en évidence des gènes entrant en jeu dans une maladie et la création subséquente, par élaboration rationnelle, des médicaments entrant en interaction avec les modes de fonctionnement ou les récepteurs des gènes en question; de la chimie combinatoire, c'est-à-dire la synthèse rapide de milliers de composés élaborés en combinant des unités moléculaires plus petites, telles que les sucres, les acides aminés et les nucléotides; de la bio-informatique, c'est-à-dire l'utilisation de l'ordinateur pour saisir, stocker, analyser et manipuler de grandes quantités de données génétiques; et des tests de criblage à haut volume, c'est-à-dire l'utilisation de la robotique pour automatiser la préparation des échantillons et les systèmes de détection par analyse.

Un certain nombre de technologies novatrices en cours d'élaboration annoncent un changement radical en s'écartant des produits biopharmaceutiques à base de protéines. Les produits thérapeutiques à base d'acide nucléique, axés sur le blocage de l'expression génique au moyen

La LCPE permettra de veiller à l'évaluation cohérente des risques reliés aux nouveaux produits.

Les nouvelles technologies transforment la recherche menant à la découverte de médicaments.

annuel de 1996-1997, affirme que le délai d'approbation des nouveaux médicaments présentés (on ne dispose pas de chiffres distincts pour les produits biologiques) est de 682 jours au Canada, comparativement à 576 jours aux États-Unis et à 480 jours au Royaume-Uni. Pour accélérer sa procédure d'examen des médicaments, la FDA embauche du personnel supplémentaire, qu'elle rémunère à partir des droits d'utilisation perçus sur les demandes d'approbation de médicaments. Santé Canada a l'intention d'imposer des droits d'utilisation semblables, ce qui inquiète l'industrie pharmaceutique canadienne. Les entreprises sont d'avis que la plus grande partie des fonds ainsi recueillis devrait servir à accroître l'efficacité du système de réglementation; autrement, les droits d'utilisation seront considérés comme un fardeau fiscal supplémentaire et pourraient éventuellement retarder le lancement de nouveaux produits au Canada par rapport aux autres pays.

Dans le cas des produits agroalimentaires, les barrières réglementaires sont moins rigoureuses aux États-Unis qu'au Canada en ce qui touche l'essai sur le terrain des végétaux transgéniques ou la commercialisation des produits de la biotechnologie agricole. De plus, la période d'enregistrement des produits vétérinaires biologiques, des pesticides biologiques et des suppléments microbiens est habituellement plus courte aux États-Unis, mais l'écart entre les deux pays s'est rétréci.

Il serait peut-être utile d'effectuer une étude repère comparant les délais et les coûts nécessaires pour assurer la conformité aux règlements en ce qui concerne les produits médicaux et les produits de la biotechnologie agricole dans différents pays. Une étude de ce genre permettrait de quantifier les avantages offerts aux investisseurs par le Canada et de cerner les domaines où il y a lieu d'apporter des améliorations.

Les applications commerciales actuelles de la biodégénération accélérée se fondent sur l'utilisation de micro-organismes présents dans la nature. Le recours à des organismes issus de manipulations génétiques fait l'objet de restrictions dans tous les pays en raison d'inquiétudes relatives aux conséquences de la propagation de tels organismes. Les règlements de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (LCPE) concernant la notification des nouvelles substances pour micro-organismes pourraient entraîner des hausses de coûts pour les entreprises canadiennes qui effectuent de tels travaux *ex-situ*, pour les raisons suivantes :

- Les règlements de la LCPE s'appliquent à l'importation et à la production des organismes ayant subi des modifications génétiques et des organismes présents dans la nature. (Les règlements équivalents en Europe et aux États-Unis ne s'appliquent pas aux organismes présents à l'état naturel.)
- La définition de « fabrication » est large, de sorte que les entreprises qui favorisent la croissance de micro-organismes naturels en retirant de leur milieu naturel les organismes eux-mêmes, ou le sol où ils vivent, doivent produire des rapports.

Le poisson
transgénique pourrait
créer des problèmes
pour d'autres espèces.

nécessité le recours aux méthodes ordinaires de vaporisation de produits chimiques. L'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis vient de restreindre la vente d'un nouveau maïs producteur de Bt aux États non producteurs de coton, parce que certains insectes parasites peuvent passer du maïs au coton. L'entreprise visée par la restriction a fait appel. Une association de scientifiques des États-Unis, appelée Union of Concerned Scientists, a demandé à l'EPA de suspendre les ventes de coton traité au Bt. De même, les poissons transgéniques qui s'échappent dans la nature pourraient affecter le patrimoine génétique des stocks d'espèces sauvages, et provoquer des changements concernant les taux de survie dans la mer, l'augmentation de l'appétit, les types de comportement et la résistance aux parasites et aux agents pathogènes. On ignore d'ailleurs si les poissons transgéniques pourraient survivre dans la nature. Il faudra entreprendre des recherches continues pour évaluer la validité de ces préoccupations.

Les consommateurs ont exprimé le désir d'être mieux informés sur les produits et d'avoir la possibilité de faire un choix au moment de l'achat. L'étiquetage obligatoire des nouveaux produits alimentaires créés par manipulations génétiques fait l'objet d'un débat public considérable, mais les coûts supplémentaires qui s'y rattachent et la complexité de la tâche de séparer les produits alimentaires biotechniques pendant le transport, l'entreposage, la transformation et le conditionnement empêcheraient ces nouveaux produits d'occuper une part appréciable du marché. En outre, il serait difficile de faire appliquer les règles d'étiquetage, puisque personne n'a encore commercialisé de tests permettant de confirmer qu'un produit est réellement le fruit de manipulations génétiques. En faisant mieux connaître aux consommateurs l'efficacité du système de réglementation canadien, on pourrait apaiser ces inquiétudes et augmenter leur confiance à l'égard des produits issus de la biotechnologie. Des études plus poussées permettront de trouver les moyens d'accroître cette confiance et de déterminer le genre de renseignements propres à répondre aux exigences des consommateurs.

3.7 Réglementation

Les exigences réglementaires du Canada concernant les produits médicaux sont semblables à celles en vigueur aux États-Unis. Une des principales différences vient de ce que le Canada, contrairement aux États-Unis, autorise l'exportation d'instruments médicaux avant qu'ils n'aient reçu l'approbation réglementaire canadienne. L'industrie canadienne risque cependant de voir cet avantage diminuer à la suite de changements de fond proposés récemment par la FDA. En ce qui a trait aux délais d'approbation, le Canada est beaucoup plus rapide que les États-Unis dans le cas des produits de diagnostic, mais parfois plus lent pour les nouveaux produits biologiques parce qu'il ne dispose pas d'autant de ressources pour régler les questions de réglementation. L'Association canadienne de l'industrie du médicament, dans son examen

Pour faire des
choix informés, le
consommateur doit
disposer de tous les
renseignements voulus,
y compris dans
l'étiquetage.

Les délais liés à
l'approbation
réglementaire
influencent sur les coûts
d'enregistrement et la
rapidité de la
commercialisation.

3.5 Commerce

En ce qui concerne les entreprises canadiennes du secteur de la santé, leurs perspectives commerciales seront très influencées par leur capacité, à répondre aux critères rigoureux de la FDA. Les produits agroalimentaires issus de la biotechnologie n'ont pas à affronter les mêmes difficultés sur le plan de la réglementation. Il n'en va toutefois pas de même en Europe et au Japon, où des lignes directrices touchant l'entrée de produits agroalimentaires recombinants sont en voie d'élaboration.

3.6 Préoccupations des consommateurs

Les consommateurs sont de plus en plus influencés par les questions d'ordre moral et éthique liées à l'utilisation actuelle et future de la biotechnologie, notamment la protection de la vie privée lors des tests génétiques. Les consommateurs sont peu sensibilisés à la biotechnologie, ce qui représente un défi de taille dans l'agroalimentaire. Le public a soulevé des questions au sujet des mérites et des risques des aliments obtenus par manipulations génétiques, comparativement aux produits ordinaires. Certains croient qu'il n'existe pas de protocoles d'évaluation des risques ni de méthodes d'essai universellement acceptés, comme c'est le cas pour les produits médicaux destinés aux humains. D'autres pensent que les retombées économiques pourraient être considérables pour les fabricants si leurs produits pénétraient les marchés; par contre, en cas d'incidence sur l'environnement ou la santé humaine, c'est la société qui devrait en assumer les coûts, et ces coûts dépasseraient de beaucoup ceux engagés par le fabricant.

La somatotropine bovine recombinante (rBST) de Monsanto, une hormone qui augmente la production de lait, s'est heurtée à une grande résistance au sein des consommateurs de nombreux pays, en raison de la crainte des effets possibles des hormones dans le lait. Le débat scientifique non résolu sur la question consistant à savoir si la rBST accroît ou non les risques de mastite (une infection du pis) chez les vaches laitières n'aide pas non plus à donner confiance. De même, le public s'inquiète de la possibilité que les caractéristiques avantageuses des végétaux transgéniques (par exemple, leur résistance aux herbicides) ne se transfèrent aux végétaux sauvages et aux mauvaises herbes, par croisement pollinique, et craint que la propagation généralisée de ces caractéristiques ait des effets écologiques à long terme qu'on ne saurait prévoir à partir d'essais à court terme et à petite échelle. Les cultures que l'on manipule à l'aide des gènes du *Bacillus thuringiensis* (Bt), afin qu'elles puissent produire d'elles-mêmes cette toxine naturelle, pourraient entraîner l'acquisition d'une résistance au Bt parmi les parasites, ce qui diminuerait l'efficacité aux produits antiparasitaires appliqués par vaporisation des feuilles. Dans plusieurs États du Sud des États-Unis, les champs de coton manipulé au moyen du Bt ont succombé à une infestation particulièrement grave de vers de la capsule du coton, ce qui a

De nombreux
consommateurs
ignorent quelle est la
procédure d'évaluation
des risques reliés aux
aliments produits
par manipulation
génétique.

importants en payant moins cher le coût de la réglementation, ce qui leur permet de gagner les revenus nécessaires pour finalement arriver à financer le fardeau de preuves exigées par la FDA. Les sciences de la vie, y compris la biotechnologie, sont un secteur cible de la nouvelle stratégie fédérale d'investissement adoptée dans le but de faire du Canada le meilleur pays, parmi les membres de l'ALENA, pour stimuler de nouveaux investissements ou augmenter les placements existants. Les deux principaux moyens mis en œuvre par la stratégie sont les suivants : aider les petites et moyennes entreprises canadiennes à forger des alliances stratégiques avantageuses, et collaborer avec les filiales canadiennes de multinationales afin d'accroître les partenariats de recherche et, le cas échéant, de production.

3.4 Ressources humaines

On s'attend à des pénuries de personnel qualifié au cours des cinq prochaines années, au fur et à mesure que les entreprises acquerront de la maturité et passeront de la recherche élémentaire à la production commerciale. Selon l'étude Paget mentionnée ci-dessus, la croissance du secteur entraînera la création de 4 000 emplois d'ici l'an 2000, dont 1 300 dans les activités techniques, de recherche et de soutien, 2 000 dans la commercialisation et 700 en gestion. Les organismes publics de réglementation devront aussi accroître leur personnel pour répondre à l'accroissement de la demande visant l'approbation de nouveaux produits.

Les universités et les collèges communautaires devraient pouvoir répondre à la demande de scientifiques et de techniciens ayant des compétences générales. On s'attend à une pénurie dans des domaines de recherche spécialisés tels que la chimie des peptides, la thérapie génique et la bio-informatique, de même que pour la mise à l'échelle de la production, la détermination de la formule, les questions de réglementation et la gestion commerciale internationale. L'étude préconise un certain nombre de solutions : utilisation stratégique de l'immigration pour faire entrer au pays les spécialistes requis; établissement d'une liste de professions prioritaires pour lesquelles il y aurait « dispense de recherches sur les candidats » et simplification des formalités d'immigration, y compris l'octroi de permis de travail aux conjoints; élaboration d'une stratégie de formation professionnelle axée sur les régions afin de regrouper les ressources humaines des entreprises en grappes régionales de biotechnologie; et création d'un conseil sectoriel des ressources humaines en biotechnologie, chargé de mettre en pratique les recommandations de l'étude.

La stratégie d'investissement du gouvernement fédéral vise à faire du Canada un emplacement de choix pour les investisseurs de l'ALENA.

La pénurie de compétences pourrait laisser vacants les emplois créés . . .

. . . surtout dans certains domaines de la recherche spécialisée.

Protection, Foreign Direct Investment and Technology Transfer, Discussion Paper 19, International Finance Corp., Washington, D.C.), il semble que la protection accordée à la propriété intellectuelle dans un pays donne influence sur le type d'investissement en question (p. ex., vente et distribution, assemblage et conditionnement rudimentaires, fabrication complète ou installations de R-D). Nombre des sociétés étudiées avaient tendance à juger qu'une bonne protection de la propriété intellectuelle était plus importante pour les décisions relatives aux transferts de technologie que pour l'investissement dans des installations manufacturières.

La *Loi de 1992 modifiant la Loi sur les brevets*, mieux connue sous l'appellation projet de loi C-91, éliminait le système canadien d'octroi obligatoire de licence pour les médicaments introduisant des exceptions aux violations de brevet en vue d'obtenir l'approbation réglementaire. Cette loi a encouragé les multinationales de l'industrie pharmaceutique à accroître leurs investissements dans la R-D au Canada. Selon le Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés (Bulletin d'information, vol. 1, n° 1, juillet 1997), le ratio des ventes à la R-D dans l'industrie est passé de 6,5 p. 100 en 1988 à 12,3 p. 100 en 1996. Ce pourcentage dépasse de beaucoup le ratio des ventes à la R-D (10 p. 100) que les fabricants de médicaments d'origine s'étaient engagés à atteindre après la suppression en 1993 de l'octroi obligatoire de licence. Il y a lieu de souligner, cependant, qu'une bonne partie de la recherche se fait dans les universités et dans les hôpitaux d'enseignement universitaire, et qu'on pourrait la considérer comme libre de toute attache. Sur les 665 millions de dollars dépensés en R-D, environ 78 p. 100 sont allés aux essais précliniques et cliniques et aux rapports à présenter en vertu de la réglementation des médicaments; la recherche fondamentale a reçu 22 p. 100 de la somme totale. En plus d'avoir reçu l'élan du projet de loi C-91, les investissements en R-D ont été motivés par la qualité de la recherche canadienne, les avantages fiscaux accordés à la recherche et la capacité d'effectuer des essais cliniques.

Lorsqu'une compagnie a réduit ses choix à quelques emplacements offrant des avantages équivalents, les encouragements gouvernementaux tels que des crédits d'impôt intéressants, des prêts à faible taux d'intérêt et l'offre de subventions, de terrains et d'installations, peuvent prendre une importance critique. Par exemple, Bio-Intermediair a choisi d'installer ses usines nord-américaines à Montréal en raison de l'appui considérable promis par le gouvernement provincial. La présence de l'Institut de recherche en biotechnologie du CNRC a attiré un regroupement d'entreprises biopharmaceutiques constituant un source de clients potentiels pour cette société néerlandaise, ce qui a également pesé dans la balance.

Une autre des principales stratégies de commercialisation mises en œuvre par les entreprises américaines et étrangères consiste à situer leurs activités de fabrication hors du champ de compétences de la FDA. Les entreprises peuvent alors pénétrer des marchés non américains

La disparition de l'octroi
obligatoire de licence
fait presque doubler
les investissements
canadiens en R-D.

Le niveau de l'appui
gouvernemental
influence souvent les
décisions relatives aux
lieux d'installation.

dont 39 p. 100 provenaient de placements et de capital-risque privés, 27 p. 100 d'un premier appel public à l'épargne, et 31 p. 100 d'autres appels publics. Le secteur de la santé a obtenu 88 p. 100 de ces investissements et celui de l'agriculture, 9 p. 100. En 1996, grâce à la vigueur du marché boursier, l'industrie a attiré plus d'un milliard de dollars, mais les possibilités ont ensuite diminué, de sorte que les capitaux propres semblent maintenant plus coûteux et plus difficiles à trouver. Comme au cours des années précédentes, cette injection de capital est concentrée dans le secteur de la santé.

Les actions liées à la biotechnologie sont instables et moins prisées que la plupart des autres émissions. Tant qu'une entreprise de biotechnologie n'a pas commencé à vendre un produit viable, le prix de ses actions dépend des résultats de la recherche. Comme les investisseurs espèrent des gains dans un avenir plus ou moins lointain, ils ont recours à des mesures sub-jectives, comme par exemple l'étape où se trouve l'entreprise dans son programme d'essais cliniques, les résultats partiels des essais cliniques et les partenariats conclus avec les grandes sociétés pharmaceutiques, mesures qui donnent toutes une indication de la viabilité d'une nouvelle technologie.

Il suffit parfois qu'une entreprise obtienne des résultats cliniques décevants pour faire baisser la confiance des investisseurs dans d'autres entreprises. Le Canada n'a qu'une poignée d'analystes et d'investisseurs qui possèdent des compétences spécialisées en biotechnologie et qui s'intéressent au secteur. C'est pourquoi les congrès et autres activités de réseautage sont si importants pour créer des liens entre les investisseurs et les entrepreneurs. Les problèmes n'atteignent pas le même degré d'acuité pour les sociétés publiques solidement établies, mais il est important pour ces dernières que le milieu des investisseurs américains soit tenu au courant des progrès techniques réalisés au Canada. À cause d'anciens échecs à l'étape des essais cliniques, les investisseurs recherchent maintenant des entreprises qui ont plus d'un médicament prometteur à l'essai, et ils sont tout particulièrement attirés par les compagnies qui disposent d'une plate-forme technologique pouvant servir à la fabrication d'une gamme de produits.

3.3 Investissement

Une solide infrastructure de recherche, un personnel technique hautement qualifié et le coût global par chercheur, tels sont les principaux facteurs dont tiennent compte les investisseurs lorsqu'ils choisissent leurs investissements de R-D. Bien que l'on mentionne souvent aussi la bonne protection d'un brevet comme ayant tout autant d'importance, il a toujours été difficile de définir avec précision le rapport entre la propriété intellectuelle et l'investissement. Selon une étude diffusée par la Banque mondiale en 1993 (Edwin Mansfield, *Intellectual Property*

L'accès au capital-
actions s'était
nettement amélioré en
1996, mais à présent ce
capital coûte de plus en
plus cher et devient
difficile à obtenir.

Les investisseurs en
biotechnologie étudient
le marché avec prudence.

La protection de la
propriété intellectuelle
influe fortement
sur le genre de
décisions liées aux
investissements.

ni de technologies totalement opposées à celles de leurs concurrents ni des ressources nécessaires pour s'établir à l'étranger. Les entreprises environnementales étant axées sur les services, celles qui ne sont pas déjà établies à l'étranger ont peu d'occasions de s'engager dans des activités internationales. Parmi les autres obstacles importants, mentionnons l'absence de critères d'accréditation scientifiquement valides pour confirmer l'efficacité des processus, et un manque de sites de démonstration servant à l'expérimentation à long terme, au développement technologique et à la vérification des processus en conditions réelles d'exploitation. L'avènement de telles conditions permettrait de stimuler une utilisation plus large de cette technologie, parce qu'elles élimineraient le côté « mystérieux » de la biodégradation accélérée.

En biotechnologie de l'aquaculture, il existe des marchés prometteurs pour les tests de diagnostic sur place et les vaccins de seconde génération destinés aux poissons et aux crustacés, surtout les crevettes, ainsi que pour des programmes connexes de formation aux bonnes pratiques d'élevage visant à montrer aux aquaculteurs des pays en développement comment optimiser leurs techniques de production.

3.2 Financement

Les entreprises ont grand besoin de capitaux parce que la biotechnologie est un secteur à fort coefficient de recherche et qu'il faut beaucoup de temps pour amener un produit au stade de la commercialisation. La survie et la croissance des entreprises reposent sur le succès de leurs activités de R-D. Bien que l'on ait toujours considéré la difficulté d'accès au capital comme un obstacle majeur, la situation actuelle semble indiquer que, sans peut-être dans le cas des petites entreprises qui en sont au stade de l'après-démarrage, le développement des marchés public et privé de capitaux propres a atténué ce problème. Autrefois, la société MDS Health Ventures était la principale source de capital d'investissement, mais les entreprises canadiennes de biotechnologie ont pu tirer parti de la création d'un certain nombre de fonds de capital-risque appuyés par des mesures fiscales, comme le Fonds de découvertes médicales canadiennes, parrainé par les syndicats, qui a pour mandat d'investir dans les premières étapes de la recherche biomédicale. En outre, Partenariat technologique Canada (PTC), un nouveau programme du gouvernement fédéral, offre une aide financière destinée aux technologies novatrices qui sont à l'étape de quasi-marché.

Les alliances stratégiques avec des sociétés multinationales ont aussi permis à des entreprises canadiennes de trouver le soutien nécessaire. Toutefois, comme dans les autres pays, la plupart de ces alliances se font avec des sociétés pharmaceutiques, et les entreprises canadiennes y perdent le contrôle des stratégies de fabrication et de commercialisation. Entre 1991 et 1995, le secteur canadien de la biotechnologie a bénéficié d'un milliard de dollars,

Les alliances
stratégiques sont
une importante
source de soutien.

L'accroissement des
fonds de capital-risque
et le programme PTC
facilitent l'accès
au financement.

L'aquaculture
ouvre des marchés
prometteurs à la
biotechnologie.

3 ÉVOLUTION DU MARCHÉ ET ADAPTATION DE L'INDUSTRIE

3.1 Évolution des marchés

Les entreprises canadiennes ont commencé à se tailler des créneaux importants. Elles sont sur le point de lancer sur le marché de nouveaux médicaments thérapeutiques pour certains cancers ainsi que pour certaines maladies neurodégénératives, maladies des os et infections virales. Bien que la recherche en thérapie génique soit très active, la plus grande partie des travaux se déroulent dans les hôpitaux et les universités, en raison du petit nombre d'entreprises du secteur. Plusieurs sociétés se sont fait une place dans le domaine du diagnostic immunologique, le seul sous-secteur du diagnostic à l'échelle mondiale pour lequel on prévoit un taux de croissance soutenu de près de 10 p. 100 par an. Toutefois, le marché est dominé par les multinationales, et les problèmes de réduction des coûts et de rentabilité soulevés partout dans le monde en font un milieu d'affaires où il est difficile de prospérer.

Les produits agricoles formés de plantes transgéniques sont arrivés sur le marché canadien en 1995. Au niveau des animaux, la sélection génétique axée sur l'amélioration de la collecte de sperme et des nouvelles techniques de reproduction telle la sélection du sexe des embryons, la fertilisation *in vitro* et l'insémination artificielle transforment les programmes d'amélioration génétique des animaux et donnent naissance à un nombre important de créneaux commerciaux. Le Canada se place au deuxième rang, derrière les États-Unis, au chapitre des exportations de spermés et d'embryons, et cette position favorable est due à la renommée qu'il a acquis en ce qui touche la santé de son cheptel bovin. Le principal obstacle de l'industrie agroalimentaire demeure celui de l'adoption de ses produits par les consommateurs. Si, d'une part, l'industrie considère toujours que les exigences d'approbation sont très hautes, d'autre part, le processus réglementaire peut s'avérer avantageux s'il arrive à convaincre les consommateurs de l'innocuité des produits dérivés de la biotechnologie.

Au Canada, comme ailleurs, la biotechnologie environnementale n'a pas suivi la courbe de développement rapide qu'ont connu les secteurs de la santé ou de l'agroalimentaire. À l'encontre de ces derniers, les applications environnementales ne donnent pas lieu à la fabrication de produits de grande valeur, elles dépendent en outre, pour toute protection intellectuelle, de secrets commerciaux et non de brevets, ce qui n'encourage pas les investissements en capital de risque. Un secteur se distingue toutefois, où la croissance du marché s'avère rapide en Europe et aux États-Unis : celui de la **biodégradation accélérée**, qui coûte souvent moins cher et est plus acceptable que les traitements traditionnels tels l'incinération. La plupart des entreprises canadiennes engagées dans ce domaine ne jouissent habituellement

Les multinationales dominent, mais les entreprises canadiennes occupent des créneaux du marché.

La santé du bétail canadien appuie la réputation du pays en matière de sélection génétique.

La biodégradation accélérée coûte moins cher et ses traitements sont plus respectueux de l'environnement que les méthodes traditionnelles.

Le Canada s'est doté de compétences solides dans plusieurs domaines, notamment la recherche biomédicale et agricole. Ceci lui a permis de devenir un chef de file en matière de génétique du colza canola et du bétail. Malgré son excellence en recherche, le pays continue d'accuser un retard de plusieurs années sur les États-Unis en matière de commercialisation et d'élaboration d'applications industrielles. Dans le secteur canadien de l'agroalimentaire, une grande partie de l'expertise de R-D se trouve dans les laboratoires d'État et les universités. Au Canada, la plupart des activités de recherche en sélection des plantes portent sur les oléagineuses (colza canola, soja) et les céréales (maïs, blé). Il s'agit cependant d'un champ de recherches très acheminé, où les principaux brevets liés à la résistance des cultures face aux herbicides et aux insectes sont contrôlés par des multinationales étrangères qui n'ont accordé l'exclusivité de leur technologie à aucune entreprise de semences. Il n'existe aucune entreprise de production de semences portée vers la recherche qui soit de propriété canadienne. La plupart des petites entreprises nord-américaines de biotechnologie agricole ont concédé leur propriété à de grandes entreprises de produits chimiques ou agroalimentaires comme Monsanto, DowElanco et Pioneer. Dès lors, ce secteur offre peu d'espoir de croissance aux nouvelles entreprises de biotechnologie. De plus, il subit l'influence de facteurs autres que ceux qui touchent les entreprises biopharmaceutiques, notamment le piètre rendement du capital et le faible degré d'adoption par les consommateurs. En biotechnologie aquacole, les forces du Canada se situent dans les vaccins pour poissons et pour mollusques et crustacés, ainsi que dans la caractérisation génétique servant à optimiser les stocks géniteurs; cependant, le gros du travail se fonde sur la biotechnologie traditionnelle plutôt que sur des organismes génétiquement modifiés.

Les entreprises canadiennes disposent d'un fond d'expérience relativement solide au chapitre de la bioréparation des sols et de l'aménagement d'usines de traitement des eaux usées, mais ces compétences spécialisées ne sont pas assez solides pour permettre au secteur de se démarquer de ses concurrents internationaux.

La plus grande
partie de la R-D
en agroalimentaire
se fait dans les
laboratoires d'État
et les universités.

habituellement associées aux licences sur le plan des applications du produit, du territoire, etc., peuvent en réduire encore davantage la rentabilité. Les entreprises sont donc poussées à se doter d'une capacité interne d'innovation et d'élaboration de produits nouveaux.

Étant donné qu'un petit nombre seulement de produits de deuxième génération ont été commercialisés, il n'est pas encore possible de comparer les coûts de production. Quoiqu'il en soit, la rentabilité des procédés est surtout importante pour les produits dont les brevets arrivent à expiration, pour les produits à volumes élevés comme l'insuline et les enzymes industriels, et pour les applications environnementales lorsque diverses possibilités de dépollution sont évaluées en fonction des coûts et de l'efficacité.

En biotechnologie, contrairement aux autres secteurs manufacturiers qui cherchent sans cesse à améliorer leurs procédés, les exigences réglementaires applicables aux produits thérapeutiques font qu'il est difficile d'apporter des modifications significatives aux procédés de fabrication une fois le produit approuvé pour la vente, parce que l'on craint que le produit alors fabriqué ne diffère de celui obtenu à partir du procédé initial. Un changement dans la fabrication entraînerait forcément un nouvel examen réglementaire, ce qui retarderait d'autant la commercialisation. Comme les entreprises subissent d'intenses pressions pour amener un nouveau produit jusqu'à l'étape des essais cliniques, elles ont souvent recours à la fabrication en sous-traitance comme solution de rechange à la production interne. Chaque entreprise peut ainsi se concentrer sur ses compétences principales. Un des principaux problèmes auxquels font face les entreprises canadiennes de produits pharmaceutiques est le manque d'installations de production qui soient conformes aux règlements canadiens en matière de bonnes pratiques de fabrication. Si les entreprises canadiennes de biotechnologie sont incapables de se doter de la capacité de fabrication interne voulue ou de l'obtenir par sous-traitance, à des conditions acceptables, leur position concurrentielle pourrait se dégrader.

Les coûts de la recherche sont moins élevés au Canada en raison de l'importance des crédits fiscaux accordés à la R-D et du coût inférieur de la main-d'œuvre. Même si les dépenses de R-D ont augmenté considérablement, les entreprises canadiennes semblent dépendre beaucoup moins par employé que les entreprises américaines et européennes, comme l'illustre le tableau 1. Les écarts sont inquiétants, même si ces écarts sont sans doute attribuables en partie au fait que les sociétés canadiennes et européennes en sont à un stade de développement moins avancé. L'importante perte nette de propriété intellectuelle américaine au profit des organisations européennes (plus de 300 marchés se sont conclus en biotechnologie entre 1992 et 1995), qui pourrait renforcer la position concurrentielle de l'Europe, constitue également un facteur d'inquiétude.

Les entreprises créant des produits thérapeutiques en confient souvent la fabrication à des entrepreneurs pour se concentrer sur leurs compétences de base.

Les entreprises canadiennes dépendent moins en R-D par employé.

		1989	1993
Emploi		13 800	23 200
Nombre		0,11	0,19
Part de l'ensemble du secteur de la fabrication (%)			
Investissement		121	221
Valeur (en millions de dollars)			
Part de l'investissement dans l'ensemble du secteur		0,40	0,92
de la fabrication (%)			
Exportations (en millions de dollars)		374	748
Importations (en millions de dollars)		147	430

Source : James G. Heller Inc., 1995.

Tableau 4. Statistiques principales de l'industrie canadienne de biotechnologie

Au sein du sous-groupe des 147 entreprises engagées dans la biotechnologie « nouvelle », les dépenses de R-D sont passées de 215 millions de dollars en 1989 à 332 millions en 1993. Plus des trois quarts des dépenses de R-D se sont faites dans le secteur de la santé, mais ce groupe a néanmoins obtenu des résultats financiers médiocres. En 1993, une seule entreprise de biotechnologie avait un revenu net positif, et les principales sociétés publiques canadiennes œuvrant en biotechnologie (qui appartiennent toutes au domaine de la santé) ont subi des pertes globales de 69 millions de dollars sur leurs revenus de 60 millions.

Compétitivité

La biotechnologie nouvelle s'appuie sur l'ADN recombinant, l'amplification de l'ADN, la culture cellulaire, la fusion cellulaire, l'élaboration rationnelle de substances thérapeutiques, ainsi que plusieurs autres disciplines de biologie moléculaire. Ces disciplines n'offrent guère d'avantage concurrentiel en soi, puisqu'elles sont accessibles aux chercheurs compétents du monde entier. En outre, une bonne part des compétences scientifiques spécialisées du Canada se trouvent dans les universités et les laboratoires d'État. Il y a moins de transferts vers l'industrie qu'aux États-Unis, étant donné que le Canada n'a pas le même niveau de capacité au niveau de la réception.

Comparativement à ce qui se passe dans la plupart des autres champs d'activité, la concurrence au sein des entreprises canadiennes de biotechnologie ne se joue pas sur le plan des coûts de production, mais plutôt au niveau de la propriété intellectuelle. Sans accès légal à une technologie exclusive commercialisable, la commercialisation est impossible et les capitaux d'investissement sont difficiles à trouver. Même si une entreprise arrive à obtenir une licence touchant la technologie dont elle a besoin — admettant que celle-ci soit disponible — le fardeau des redevances peut faire monter en flèche les coûts de production. En outre, les restrictions

Les entreprises se font
concurrence sur le plan
de la propriété
intellectuelle.

Les revenus ont augmenté au rythme rapide de 24 p. 100 par an.

La nouvelle SCB sera achevée d'ici le milieu de 1998.

La SNB a permis de créer des réseaux de biotechnologie, de relever les niveaux de la recherche et de fonder un institut de recherche.

2.4 Rendement et compétitivité

Rendement

L'industrie de la biotechnologie a connu une croissance rapide entre 1989 et 1993 (voir le tableau 4). Pour l'industrie au sens large, les revenus ont augmenté de 24 p. 100 par an et les exportations ont doublé. En dépit de ce rendement, le Canada voit son déséquilibre commercial s'accroître dans le domaine des produits biopharmaceutiques et de diagnostic.

En plus des politiques susmentionnées, le gouvernement fédéral a adopté une Stratégie nationale d'État aux Sciences et à la Technologie, la stratégie a pour but de veiller à ce que le Canada réalise pleinement son potentiel en biotechnologie, en axant au départ la R-D dans certains domaines stratégiques (santé humaine et animale, fixation de l'azote et production de souches de végétaux, utilisation de la cellulose et traitement des déchets, récupération des métaux et lessivage des minéraux), en veillant à ce que l'industrie dispose toujours d'un bassin suffisant de main-d'œuvre hautement qualifiée, en encourageant la recherche collaborative et en créant un climat propice à l'investissement. On a mis sur pied le Comité consultatif national de la biotechnologie et le Comité interministériel de la biotechnologie afin de surveiller et d'appuyer cette initiative. Parmi les résultats obtenus grâce à cette politique, mentionnons l'établissement d'un certain nombre de réseaux de biotechnologie, un accroissement de la recherche en biotechnologie dans les ministères, et la fondation de l'Institut de recherche en biotechnologie, à Montréal. Les travaux se poursuivent dans d'autres domaines comme le perfectionnement des ressources humaines et l'accélération de la commercialisation des produits. Le dernier examen exhaustif de la stratégie nationale a eu lieu en 1991. Une groupe de travail a été mis sur pied pour coordonner l'élaboration d'une nouvelle stratégie, la Stratégie canadienne de biotechnologie, dont l'élaboration sera achevée vers le milieu de 1998. Celle-ci répondra aux nouveaux besoins, comme l'acceptation par le public des produits créés au moyen de la biotechnologie ainsi que les questions éthiques et sociales.

agrandie selon des normes répondant aux bonnes pratiques de la FDA, sera bientôt à même de remplir des contrats de fabrication.

Cadre conceptuel

Un certain nombre de politiques générales revêtent une importance particulière pour les entreprises de biotechnologie. L'une des plus importantes est le régime canadien d'encouragements fiscaux à la R-D, plus généreux que ceux des autres pays. Au Canada, chaque dollar investi en R-D ne représente plus, après impôts, qu'un déboursé de 0,69 \$, contre 0,89 \$ aux États-Unis, par exemple. Vu la dépendance de l'industrie à l'égard de la R-D, les entreprises canadiennes jouissent d'un avantage concurrentiel considérable. Il faut cependant ajouter que la motivation des sociétés publiques canadiennes et des entreprises étrangères est amoindrie par le caractère non remboursable des crédits d'impôt.

Les encouragements
fiscaux généreux offerts
par le gouvernement
donnent aux entre-
prises canadiennes un
avantage important sur
le plan des coûts.

Sur le plan de la réglementation, Santé Canada est responsable des médicaments biopharma- ceutiques, des produits de diagnostic et des procédés nouveaux en alimentation, en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues*. Agriculture et Agroalimentaire Canada s'occupe des nouveaux aliments destinés au bétail, en vertu de la *Loi relative aux aliments du bétail*, des nouveaux suppléments microbiens, en vertu de la *Loi sur les engrais*, des produits biolo- giques vétérinaires, en vertu de la *Loi sur la santé des animaux*, et de tous les végétaux à caractéristiques nouvelles, y compris les arbres, en vertu de la *Loi sur les semences*. Pour

La plupart des
substances produites
par la biotechnologie
continueront d'être
réglementées en vertu
des lois actuelles.

l'environnement (LCPE). Les règlements régissant les préavis relatifs aux substances nouvelles, qui viennent de paraître et sont entrés en vigueur le 1^{er} septembre 1997, définissent les exigences à respecter dans le cas de substances « nouvelles », c'est-à-dire toutes les substances ne figurant pas sur la Liste intérieure des substances. Les entreprises sont tenues de produire un préavis d'importation ou de fabrication ainsi qu'une évaluation de toutes les nouvelles substances de micro-organismes. Le gouvernement s'assurera ainsi qu'aucune substance « toxique » n'est introduite sur le marché canadien. Les produits qui sont soumis aux règlements sont les produits biochimiques, les biopolymères et les organismes qui ne sont pas visés par les autres mesures législatives fédérales. Il s'agit de produits utilisés notamment dans la biodégradation accélérée, le lessivage des minéraux et la production d'énergie.

La biotechnologie forestière dépend du financement versé par le gouvernement fédéral.

Dans bien des domaines, la biotechnologie ne peut pas encore soutenir la concurrence des technologies actuelles.

L'industrie se fonde sur des ressources humaines hautement spécialisées en technologie de pointe.

Peu d'entreprises ont commercialisé des produits manufacturés, et peu ont les ressources nécessaires pour y arriver.

génétiquement améliorés).
Même si le Canada n'est comparativement pas un intervenant de taille dans les domaines des vaccins animaux et des enzymes industriels, il compte quelques entreprises prometteuses dans ces domaines. Dans la plupart des autres domaines, y compris les carburants, les substances chimiques produites en vrac et l'extraction minière, la biotechnologie n'est pas concurrentielle avec les technologies courantes.

Ressources humaines

Pour passer des sciences fondamentales à la technologie exclusive et pour se doter d'une capacité de production et de commercialisation, il faut disposer de scientifiques, d'ingénieurs et de gestionnaires hautement spécialisés dans des domaines comme la biologie moléculaire, la chimie des protéines, l'immunologie, la modélisation informatique, le génie de la biotransformation, le contrôle de la qualité et les questions de réglementation.

Selon une étude menée récemment par Paget Consulting Group pour le compte de Développement des ressources humaines Canada (*Bâtir des maintenant pour l'avenir : L'étude des ressources humaines dans le domaine des biotechnologies au Canada*, Mississauga [Ontario], mai 1996), l'industrie emploie actuellement quelque 8 000 personnes. Environ 40 p. 100 de ces employés sont affectés à la recherche fondamentale et appliquée dans des domaines tels que la thérapie génique, l'amplification de l'ADN, l'élaboration rationnelle de substances thérapeutiques et la chimie des glucides. À l'autre extrémité du spectre, on retrouve les techniques industrielles de biotransformation pour la fermentation ainsi que la récupération et la purification en aval. Toutefois, à part Connaught, la plupart des entreprises canadiennes n'ont pas encore mis en marché de produits fabriqués. Il y a donc pénurie de professionnels spécialisés en biotransformation et ayant une bonne connaissance des questions de réglementation, et ces compétences doivent être importées. Faute de disposer d'un accès facile à des spécialistes et aux installations dans lesquelles les produits commerciaux seront en fin de compte fabriqués, il sera difficile d'en arriver à une production à grande échelle. La société Apotex/Cangene vient d'annoncer que son usine de fermentation de Winnipeg, récemment

industriels d'organismes marins. Les techniques les plus récentes comprennent le transfert génétique destinée à produire des poissons plus sains et à croissance plus rapide, l'entreposage congelé du matériel génétique (la cryopréservation), l'identification des stocks à l'aide de séquences d'ADN et la mise au point de tests rapides de dépistage des maladies. Les ventes du secteur se composent en grande partie de vaccins de première génération, d'aliments ordinaires pour poissons et de produits dérivés de la mer, ainsi que de services techniques visant l'amélioration génétique des espèces et la dépollution. Dans le domaine de la sélection des embryons et des gamètes, on utilise beaucoup les techniques de manipulation génétique monosex pour créer des poissons à croissance accélérée. Les chercheurs canadiens possèdent de remarquables compétences spécialisées en triploïdie (un procédé qui consiste à insérer une paire supplémentaire de chromosomes dans les œufs afin de créer une espèce stérile à croissance accélérée) et dans la production de saumons transgéniques dotés de gènes qui donnent une croissance supérieure. Toutefois, les règlements canadiens régissant le confinement des espèces transgéniques, ajoutés aux très longues périodes que demande la génération d'une descendance viable dotée de cette caractéristique, ont découragé leur commercialisation au Canada. Il a fallu d'abord céder sous licence cette technologie à des écloseries étrangères, ce qui nuira à l'industrie aquacole canadienne. Dans le domaine de la biotransformation aquatique (c'est-à-dire l'obtention d'éléments intéressants issus d'organismes marins), les activités commerciales au pays sont restreintes.

En dehors des domaines du compostage et des applications classiques de la biologie au traitement des eaux usées d'origine domestique ou industrielle, les entreprises canadiennes de biotechnologie environnementale se retrouvent dans le domaine de la **biodégradation accélérée** appliquée aux déchets dangereux. Ces activités se déroulent dans le domaine de la purification biologique des gaz et surtout dans celui de la mise au point de biocapteurs microbiens capables de détecter la présence de composés toxiques. Le marché est desservi par deux catégories d'entreprises : d'une part, les petits cabinets spécialisés qui n'ont généralement pas les ressources nécessaires pour se faire valoir à l'étranger et se vouent à des projets situés au Canada et dans les États américains voisins; d'autre part, les grosses sociétés d'ingénieurs-conseils et d'entrepreneurs qui offrent un large éventail de méthodes de dépollution et jouissent d'un avantage concurrentiel pour accéder aux marchés internationaux. Les entreprises spécialisées dans la biodégradation accélérée s'intéressent typiquement à une clientèle composée de compagnies pétrochimiques, de distributeurs de produits pétroliers et de ministères responsables de lieux contaminés. Les cabinets d'ingénieurs-conseil, quant à eux, ont pour clientèle cible les industries d'exploitation minière et des pâtes et papiers, ainsi que les gouvernements. Les activités de biotechnologie forestière au Canada sont principalement le fait du gouvernement fédéral et portent typiquement sur la recherche dans les techniques de régénération

... en réponse
à l'accroissement
de l'aquaculture
au Canada.

Les petites entreprises
canadiennes et les
grandes sociétés
étrangères se lancent
dans la biodégradation
accélérée pour la
remise en état des
sites contaminés.

Les vaccins traditionnels dominent la production canadienne en biotechnologie des soins de santé pour les humains.

La plupart des produits de diagnostic importés par les entreprises canadiennes sont concentrés dans quelques créneaux de marché.

Il y a peu de végétaux recombinants en vente au détail au Canada.

Les technologies traditionnelles et génétiques prennent de l'expansion . . .

La **santé humaine** est le principal domaine du secteur, et les vaccins représentent une importante proportion des ventes de produits canadiens. Cependant, l'apport actuel de la biotechnologie de deuxième génération reste limité, puisque les vaccins en question sont, pour une bonne part, classiques et élaborés à partir d'agents pathogènes morts et de toxines, et non pas à partir de protéines recombinantes. Mis à part les vaccins et certains produits sanguins, aucun produit biopharmaceutique n'est encore fabriqué au Canada, bien que plus de 80 produits soient en cours de développement. En 1995, les importations de produits biopharmaceutiques étaient, selon les estimations, de l'ordre de 85 millions à 100 millions de dollars.

Le marché des laboratoires de diagnostic se compose de matériel de production, c'est-à-dire les analyseurs chimiques généraux, les produits chimiques, les articles de laboratoire et les réactifs jetables et réutilisables, ainsi que les nécessaires à essais utilisés par les banques de sang, les hôpitaux et les laboratoires privés. D'après les résultats d'un certain nombre d'enquêtes, le marché canadien est estimé à 250 millions de dollars environ, et plus de 90 p. 100 des produits sont importés. Les produits de diagnostic issus de la biotechnologie (c'est-à-dire l'utilisation d'anticorps et d'antigènes pour déceler la présence d'hormones, de protéines, de virus et de bactéries) sont concentrés dans le sous-secteur du **diagnostic immunologique**. Parmi les produits commercialisés par les entreprises canadiennes, on retrouve des tests visant le contrôle des médicaments, les marqueurs de tumeur cancéreuse, le dépistage des maladies transmissibles sexuellement et des maladies auto-immunes, la surveillance des troubles métaboliques et les marqueurs cardiaques. Le Canada produit également une large gamme d'antigènes aux maladies infectieuses, qui sont utilisés par les fabricants de trousses d'immuno-essai dans le monde entier, ainsi que des enzymes et des réactifs utilisés en chimie clinique.

L'**agroalimentaire** tire la plus grande partie de ses revenus de la vente de souches de levure et de cultures bactériennes lactiques, ainsi que de matériel génétique animal (sperme de taureaux de fermes d'élevage et de fermes laitières, embryons de bovins). Bien qu'une vingtaine de cultures obtenues par manipulations génétiques (tomates, pommes de terre, colza canola, maïs, soja, lin, etc.) soient approuvées pour la vente au Canada, la plupart des végétaux transgéniques ne sont pas encore sur les étalages des détaillants, sauf le colza canola (mis sur le marché en 1995) et le soja, les pommes de terre et le maïs (mis sur le marché en 1996). La **biotechnologie aquacole** soutient la pisciculture canadienne, une industrie de 350 millions de dollars, notamment au moyen des techniques traditionnelles du déclenchement hormonal de la fraie, du déclenchement par hormonothérapie d'un renversement du sexe destiné à accélérer la croissance et à améliorer la conversion alimentaire, de la production de vaccins et de l'utilisation de procédés physiques ou chimiques pour extraire des composés

de l'ACIB, elles préfèrent travailler de concert avec les groupes de leur région. Ces organisations régionales participent aux activités de l'ACIB et celle-ci a commencé à définir des rapports de travail avec elles. Un autre organisme, l'Institut canadien de biotechnologie, est engagé dans la formation de réseaux et la promotion générale du secteur (voir l'annexe E – *Principales entreprises et associations*).

Produits et marchés

On estime que les revenus canadiens tirés de produits et services de biotechnologie s'élèvent à 800 millions de dollars environ (voir le tableau 3). La plus grande partie des activités concernant la biotechnologie classique.

Tableau 3. Montant des ventes dans le secteur canadien de la biotechnologie, par catégorie^a, estimations de 1996

Domaine	Produits ou services	Montant des ventes
Produits biologiques destinés aux humains	• vaccins	250
	• produits sanguins	50
	Total	300
Produits de diagnostic destinés aux humains	• tests	40
	• fournitures	56
	Total	96
Agroalimentaire	• sélection des végétaux	127
	• surveillance biologique	9
	• vaccins destinés aux animaux	1
	• génétique animale	48
	• additifs alimentaires pour animaux	30
	• science de l'alimentation	4
	• tests de diagnostic	5
	• enzymes, levures	95
	Total	319
Aquaculture	• vaccins	7
	• tests	2
	• génétique des stocks de génération	25
	• extraction des produits	8
	• services	17
	Total	59
Environnement	• biodegradation accélérée	38
Tous domaines compris		812

^a Certaines catégories, comme celle des produits de diagnostic, comprennent un volume considérable de produits importés aux fins de redistribution.
Source : Contact International Inc., *Canadian Biotechnology 1996 Directory*, Georgetown (Ontario).

800 millions de dollars.

Les revenus canadiens tirés de la biotechnologie dépassent

L'étude Heller indique qu'en 1993, le monde de la biotechnologie, c'est-à-dire toutes les organisations de la figure 1, représentait 0,17 p. 100 du PIB, 0,19 p. 100 de la population employée et 0,92 p. 100 de tous les nouveaux investissements. Ces chiffres ne tiennent pas compte des avantages *potentiellement* importants que des secteurs clés de l'économie pourraient tirer de la R-D en biotechnologie effectuée dans des domaines comme la santé, l'agroalimentaire, l'exploitation forestière et l'environnement.

Les entreprises qui forment le noyau de l'industrie biotechnologique du Canada sont très petites, 57 p. 100 d'entre elles comptant moins de 10 employés, et les deux tiers, moins de 20 employés. Contrairement aux années précédentes, c'est à présent le Québec qui compte le plus grand nombre de sociétés (40 p. 100). Il est suivi de l'Ontario (27 p. 100) et de la Colombie-Britannique (17 p. 100). C'est dans les Prairies que l'on retrouve le plus de sociétés en biotechnologie agroalimentaire, particulièrement à Saskatoon, où elles sont regroupées autour de l'université de la Saskatchewan et de l'Institut de biotechnologie des plantes, qui fait partie du CNRC.

La plupart des entreprises de biotechnologie sont de propriété privée. Un répertoire canadien de ces entreprises (*Canadian Biotechnology 1996 Directory*, Contact International Inc., Georgetown [Ontario]) fait état de 33 sociétés publiques dans l'industrie selon sa *définition étroite* (ce qui représente le quart de l'ensemble des entreprises œuvrant en biotechnologie). Plus des deux tiers de ces entreprises travaillent dans le domaine de la santé humaine. Seulement 10 p. 100 environ du noyau de l'industrie est sous contrôle étranger, mais ce pourcentage ne rend pas compte de l'envergure de l'influence étrangère. Ainsi, Laboratoires Connaught, qui appartient maintenant à la société française Pasteur-Mérieux, est la plus grande entreprise de biotechnologie du Canada. De plus, les multinationales du médicament ont conclu des alliances avec des sociétés biopharmaceutiques canadiennes, acquérant ainsi les droits exclusifs de fabrication et de commercialisation de produits canadiens, à une étape relativement précoce de leur mise au point. En raison de l'importance du contrôle étranger sur la production et la commercialisation, il sera difficile de construire une industrie manufacturière canadienne d'envergure.

En plus de la société Connaught, les principales entreprises établies au Canada comprennent Allelix Biopharmaceuticals, Biochem Pharma, Cangene, Hemosol, Biomira, Spectral Diagnostics et Alta Genetics. L'Association canadienne de l'industrie de la biotechnologie (ACIB) représente quelque 35 entreprises, qui se font le porte-parole du secteur sur les questions de réglementation, de sensibilisation du public et de politique de R-D. Il s'est créé un certain nombre de groupes d'intérêts régionaux en biotechnologie un peu partout au Canada, et chacun d'entre eux s'attache à défendre les intérêts de ses membres. La plupart des entreprises ne sont pas membres

La plupart
des entreprises sont
très petites.

les entreprises sont
surtout de propriété
privée et canadienne,
mais elles subissent une
forte influence
étrangère en raison
des alliances.

Les associations
régionales s'intéressent
aux questions locales.

2.2 Contexte nord-américain

Les États-Unis occupent une position prédominante en biotechnologie, non seulement sur le plan de la fabrication mais aussi comme marché principal et première source d'investissements. Toute entreprise désireuse de se faire une place sur le marché doit relever un défi de taille : celui de répondre aux critères rigoureux établis par la FDA relativement aux produits médicaux.

Le Mexique n'a pas de stratégie explicite en biotechnologie. On n'y trouve aucun obstacle important à l'importation de produits de la biotechnologie, mais le marché potentiel est relativement modeste.

Contrairement aux États-Unis, le Canada et le Mexique n'acceptent pas de breveter les formes de vie supérieures, par exemple, les variétés végétales et animales nouvellement créées. L'ALÉNA n'oblige pas le Canada, du moins pour le moment, à breveter de telles formes de vie. Toutefois, les pays membres de l'OMC se sont engagés à revoir la question des brevets quatre ans après l'entrée en vigueur de l'accord de l'OMC, l'examen doit avoir lieu avant le 1^{er} janvier 1999.

2.3 Situation actuelle de l'industrie canadienne

Au Canada, comme dans d'autres pays, la biotechnologie n'a pas répondu aux prévisions optimistes de ses débuts. La plupart des entreprises biotechnologiques ne vendent pas de produits et perdent de l'argent, car la commercialisation n'est pas venue aussi vite que prévu.

Structure et importance de l'industrie

Selon une étude menée par James G. Heller Consulting Inc. (*Background Economic Study of the Canadian Biotechnology Industry*, Toronto, 1995), on estime que le « monde » de la biotechnologie au Canada (c'est-à-dire le cercle extérieur de la figure 1) se composait, en 1993, d'environ 530 entreprises employant quelque 23 000 personnes. Sur ce nombre, environ 300 entreprises, employant 10 000 personnes, formaient le segment engagé dans l'application des biotechnologies traditionnelle et « nouvelle ». Le segment dont l'activité porte principalement sur la biotechnologie « nouvelle » (l'anneau intérieur de la figure 1) était estimé à 147 entreprises et à 7 200 employés. Les revenus de ce noyau central étaient évalués à 465 millions de dollars (dont 88 p. 100 dans le secteur de la santé), avec des exportations de 109 millions. (Selon la dernière enquête de Ernst & Young, dont les résultats sont présentés au tableau 1, le noyau de l'industrie de la biotechnologie a augmenté depuis 1993. Cette enquête offre aussi une méthode uniforme de comparaison avec les États-Unis et l'Europe.)

Les États-Unis sont en tête pour ce qui est de la fabrication et des investissements en biotechnologie. Le marché mexicain offre des possibilités modestes. Le Canada et le Mexique n'acceptent pas de breveter les formes de vie supérieures. La commercialisation est plus lente que prévu.

Au Canada, il y a 147 entreprises de biotechnologie « nouvelle », qui emploient 7 200 personnes.

rarité grandissante des sources internes de produits. En contrepartie, les entreprises de biotech-
nologie doivent céder une part importante de leur actif et du contrôle exercé sur leurs stratégies
commerciales et de fabrication. Si l'Amérique du Nord et l'Europe privilégient habituellement
les accords conclus dès les premières étapes de la mise au point, les entreprises asiatiques ont
tendance à préférer les ententes portant sur des produits qui en sont au stade des essais cli-
niques ou des produits de quasi-marché. Plus ce genre de financement intervient tôt, plus
il faut céder de droits.

En plus des coûts élevés de la R-D, le cadre international de réglementation influe sur la
rentabilité. Des exigences trop rigoureuses ou mal définies en matière d'approbation peuvent
retarder indûment le lancement de nouveaux produits, augmentant ainsi les coûts des essais
et de la préparation de rapports. Le régime de réglementation en matière d'approbation des
produits thérapeutiques et diagnostiques est généralement plus rapide en Europe qu'aux
Etats-Unis, ce qui a favorisé un accroissement des investissements américains en Europe et
a permis aux patients européens d'avoir plus rapidement accès à diverses technologies
médicales nouvelles. Dans le cas des produits agroalimentaires obtenus par manipulations
génétiques, les Etats-Unis disposent d'une procédure d'approbation très simplifiée, prévisible
et transparente, comparativement à celle en vigueur en Europe et au Japon, où il reste difficile
d'obtenir l'approbation réglementaire de produits agricoles issus de la biotechnologie. A titre
d'exemple, ce n'est que tout récemment que l'Union européenne (UE) a approuvé, dans un
climat d'intense controverse, l'importation de colza canola, de maïs et de soja obtenus par
manipulations génétiques.

Bien qu'il n'existe, dans l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) ou en vertu de
l'Organisation mondiale du commerce (OMC), aucune disposition officielle touchant l'accepta-
tion réciproque des approbations réglementaires, on assiste dans un certain nombre de forums
à des négociations internationales au sujet de l'harmonisation des protocoles d'essais et de
l'acceptation réciproque des données. Ces pourparlers ne déboucheront peut-être pas sur une
reconnaissance mutuelle des décisions de réglementation, mais on devrait parvenir à des
ententes qui réduiront les coûts que doivent assumer les entreprises pour respecter les exigences
réglementaires dans plusieurs pays (se reporter à l'annexe C — *Politiques mondiales en
matière de réglementation*, pour trouver une analyse plus détaillée des différentes modalités
en vigueur à l'échelle internationale).

La longueur
du processus
d'approbation
réglementaire influence
fortement le rythme
auquel les pays
donnent accès aux
nouveaux produits.

L'harmonisation
des protocoles de mise
à l'essai pourrait
diminuer les coûts
de la conformité
aux normes
réglementaires.

Dans le monde entier, l'industrie de la biotechnologie continue d'éprouver des pertes importantes en raison des coûts élevés de la R-D et de la longue période nécessaire avant de pouvoir commercialiser les nouveaux produits. Le tableau 2 montre les pertes subies en 1994 par un échantillon de grandes entreprises, y compris des entreprises du secteur agroalimentaire, où l'intensité de recherche est inférieure à celui de la santé humaine.

Tableau 2. État financier de certaines industries de la biotechnologie aux États-Unis, en 1994 (en millions de dollars américains)

Secteur (nombre d'entreprises principales)	Recettes	R-D	Bénéfices nets
(% des ventes)			
Produits biopharmaceutiques (22)	4 528	3 055 (67 %)	(1 583)
Produits agroalimentaires	400	85 (21 %)	(141)
issus de la technologie (15)			

Source : James G. Heller Consulting Inc.

Des 294 sociétés publiques aux États-Unis, seulement 18 p. 100 sont rentables alors que la proportion est de 20 p. 100 au Canada. En se fondant sur les taux de consommation en espèces de ces sociétés, Ernst & Young estime qu'en 1996, l'entreprise américaine médiane avait une capacité de survie de 28 mois avant d'avoir besoin d'une nouvelle injection de capitaux.

Il faut compter de deux à cinq ans et jusqu'à 20 millions de dollars pour mettre en marché un nouveau produit de diagnostic, et de huit à douze ans et entre 150 millions et 250 millions de dollars pour un nouveau médicament ou une nouvelle variété de culture. Dans le domaine biopharmaceutique, par exemple, étant donné le niveau élevé des investissements de R-D requis (environ 15 milliards de dollars américains pour les 15 dernières années), les ventes et les bénéfices réalisés restent décevants. Pourtant, la perspective de rendements importants continue d'attirer les investisseurs. (Dans le cas d'Amgen Inc., la plus rentable des entreprises de biotechnologie, le rendement moyen de l'actif a été d'environ 30 p. 100, avec une marge d'auto-financement cumulative de 1,7 milliard de dollars américains au cours des trois années se terminant au 31 décembre 1995, sur des revenus correspondants de 5 milliards.)

Les alliances stratégiques avec de grandes multinationales sont devenues essentielles pour répartir ces coûts et risques élevés, et pour tirer parti des compétences spécialisées en gestion et en réglementation, des atouts commerciaux et des capacités de fabrication du partenaire plus puissant. (En 1995, l'industrie pharmaceutique des États-Unis a remplacé pour la première fois le marché boursier comme principale source de financement des entreprises de biotechnologie.) Toutefois, la plupart des alliances sont habituellement le fait d'entreprises du secteur de la santé, parce que l'industrie pharmaceutique mondiale cherche à s'emparer de l'accès aux technologies nouvelles afin de compenser l'intensité des pressions exercées sur les prix et la

Les coûts élevés et la longueur des recherches retardent la commercialisation rentable.

La commercialisation des produits de diagnostic prend de deux à cinq ans et coûte 20 millions de dollars, alors que celle des médicaments et des variétés de culture prend de 8 à 12 ans et coûte de 150 à 200 millions.

Il faut créer des alliances stratégiques pour répartir les coûts et réduire les risques.

le plus souvent l'aparnage de grandes sociétés pharmaceutiques et chimiques ainsi que des universités et des instituts de recherche, d'où le faible nombre d'entreprises spécialisées en biotechnologie. L'industrie européenne de la biotechnologie est dominée par de grandes sociétés telles que l'Institut Pasteur en France, Plant Genetic Systems en Belgique, Glaxo au Royaume-Uni, ainsi que Ciba-Geigy (qui a récemment fusionné avec Sandoz pour former Novartis) et Hoffmann-LaRoche en Suisse. De petites entreprises spécialisées commencent néanmoins à faire leur apparition, surtout au Royaume-Uni, où l'on retrouve un quart des sociétés européennes. Également au Royaume-Uni, l'assouplissement des exigences en matière de cotes boursières à l'*Alternative Investment Market* de Londres a facilité la création d'entreprises biotechnologiques cotées en bourse. Les entreprises américaines se concentrent davantage dans le domaine de la santé que les sociétés européennes. Parmi les autres pays dotés d'un secteur biotechnologique important, mentionnons le Japon, Taiwan, l'Australie et Israël.

En proportion de sa population, le Canada compte plus d'entreprises spécialisées dans l'agro-alimentaire que les États-Unis et l'Europe (voir le tableau 1) et en chiffres absolus, on y trouve davantage d'entreprises œuvrant dans le secteur agroalimentaire. Dans l'ensemble, le Canada soutient très bien la comparaison, malgré le fait qu'il se retrouve loin derrière les États-Unis et l'Europe pour ce qui est des dépenses de recherche par employé.

Le Canada est un chef de file en biotechnologie de l'agroalimentaire.

Tableau 1. Comparaison internationale des entreprises spécialisées en biotechnologie

	Etats-Unis	Europe	Canada
Comparaison générale			
Entreprises (nombre)	1 287	716	224
Sociétés publiques (nombre)	294	49	59
Effectif (nombre)	118 000	27 500	11 000
Entreprises de moins de 50 employés (%)	33	70	72
Revenus (en milliards de dollars américains)	14,6	2,2	0,8
R-D (en milliards de dollars américains)	7,9	1,9	0,3
R-D par employé (\$US)	67 000	69 000	27 000
Bénéfice net (en milliards de dollars américains)	(4,5)	(1,4)	(0,1)
Segments de marché			
Produits thérapeutiques (%)	42	27	37
Produits de diagnostic (%)	26	17	22
Agroalimentaire (%)	8	11	26
Fournisseurs de l'industrie (%)	15	26	3
Produits chimiques, environnementaux et autres (%)	9	19	12

Source : Pour les États-Unis, Biotech 97; pour l'Europe, Ernst & Young, Europe Biotech 96; pour le Canada, Ernst & Young, Canadian Biotech 97.

Il est important de souligner que Statistique Canada ne dispose pas de données fiables sur les ventes, le commerce et l'emploi, parce que les produits issus de la biotechnologie ne sont pas encore différenciés au sein de la Classification type des industries (CTI). Les études et les répertoires ne sont pas uniformes dans leur définition de la biotechnologie et ont tendance à inclure des entreprises n'ayant qu'une participation marginale au secteur, ce qui rend difficile toute comparaison internationale. Pour ce qui est des chiffres publiés en matière de revenus, aucune distinction n'est faite entre les ventes de produits, la recherche à contrat et les revenus tirés de la distribution. Pour attirer l'attention des médias et des investisseurs, plusieurs nouvelles entreprises du secteur de la santé se qualifient de biotechniques, même si leurs produits sont le fruit de la chimie organique ou de synthèse traditionnelle. C'est pourquoi la taille de cette « industrie » est souvent surevaluée. Il convient toutefois de noter que ce phénomène n'existe pas seulement au Canada.

2.1 Contexte mondial

À l'heure actuelle, les ventes mondiales de produits issus de la biotechnologie sont estimées à environ 15 milliards de dollars américains, et plus de 90 p. 100 des applications se regroupent dans le secteur de la santé.

Vu la nécessité de disposer d'une solide infrastructure en sciences et en recherche, et de la capacité industrielle voulue pour passer de la recherche fondamentale à la production, les industries faisant appel à la biotechnologie sont concentrées dans des pays hautement industrialisés. Les États-Unis, qui jouissent d'une base de recherche universitaire et scientifique particulièrement solide, dominent les marchés mondiaux, en particulier au chapitre des ventes, de l'emploi et de la R-D. Les principales entreprises américaines de biotechnologie ont lancé leurs premières émissions de titres dans le public au début des années 1980, environ dix ans avant les sociétés canadiennes. Par rapport à l'industrie canadienne, l'industrie américaine a également pu tirer parti d'un puissant appui gouvernemental pour la recherche en sciences biologiques et biomédicales; d'un esprit d'entreprise plus dynamique; d'une structure réglementaire favorable axée sur les sciences; de politiques en matière de propriété intellectuelle qui permettent de breveter des formes de vie supérieures; de la *Orphan Drug Act* (loi sur les médicaments peu rentables), qui encourage la recherche dans des domaines autrement peu rentables; d'exigences plus souples en matière de cotes boursières pour les entreprises qui démarrent; et de l'existence d'un grand nombre d'entreprises de capital-risque ainsi que de plusieurs fonds bien capitalisés consacrés à la biotechnologie.

Alors qu'aux États-Unis, la biotechnologie s'est développée et est entrée sur le marché en grande partie grâce à des entreprises nouvelles et spécialisées, la recherche dans les autres pays a été

Il y a peu de renseignements précis sur les bio-industries.

Les soins de santé représentent 90 p. 100 des ventes mondiales, qui s'élèvent à 15 milliards de dollars américains.

L'industrie a besoin d'une base solide en sciences et en recherche.

Il y peu d'entreprises dédiées à la

biotechnologie à

l'extérieur des États-Unis.

2 PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'INDUSTRIE

« Biotechnologie » est un terme général qui englobe une large gamme d'outils scientifiques basés sur la biologie moléculaire. En fait, il n'existe à proprement parler aucune entité que l'on puisse qualifier d'industrie de la biotechnologie. Il s'agit plutôt d'une technologie habilitante générale qui influence la productivité d'un grand nombre de secteurs.

Le monde de la biotechnologie (représenté à la figure 1) comprend des entreprises spécialisées en biotechnologie, des sociétés établies comportant une division de la biotechnologie, des départements d'université, des instituts de recherche, des sociétés de capital-risque, des associations régionales, des organismes de réglementation et des fournisseurs engagés directement ou indirectement dans la biotechnologie. À l'intérieur de cet univers, on trouve des entreprises qui mettent au point et appliquent des techniques traditionnelles et « nouvelles » de biotechnologie.

Le cercle intérieur représente le sous-groupe des sociétés qui se concentrent sur la mise au point de produits découlant de la biotechnologie « nouvelle ». Ce noyau mobilise pratiquement toute l'attention, et c'est ce sous-secteur que visent les pays qui considèrent la biotechnologie comme un domaine stratégique susceptible de contribuer à leur croissance économique à long terme.

Les bio-industries consistent en un large éventail de secteurs . . . qui peuvent contribuer à la croissance à long terme de l'économie et de l'emploi.



Figure 1. Monde de la biotechnologie

Voici les principaux défis que les gouvernements et le secteur industriel auront à

relever :

- apaiser les craintes des consommateurs en matière de santé, d'innocuité, d'information, de morale et d'écologie, et soupeser ces inquiétudes par rapport aux coûts de la réglementation;
- conserver une solide base de recherche universitaire et privilégier les mécanismes de transfert de technologie et ainsi que l'acquisition de la capacité industrielle nécessaire pour passer de la recherche à la production;
- se doter d'une capacité nationale de fabrication en veillant à ce que les coûts et les rendements soient concurrentiels, c'est-à-dire en quantifiant les coûts relatifs de production et en encourageant les investissements;
- améliorer la diffusion de la technologie dans les autres secteurs de l'économie et déterminer les facteurs qui influencent l'adoption de la technologie;
- améliorer la coordination de la formation professionnelle et la planification stratégique des besoins en ressources humaines;
- s'attaquer aux questions financières, surtout dans le cas des entreprises qui en sont aux premiers stades de développement dans des secteurs autres que la santé;
- attirer les investissements et les partenaires afin de partager les coûts des essais cliniques, de l'approbation réglementaire et du marketing international.

Le marché mondial des produits de biotechnologie devrait passer de 15 milliards de dollars américains en 1995 à 38 milliards en 2005.

Les produits biopharmaceutiques garderont la part du lion, mais leur croissance devrait ralentir et se stabiliser à 3 p. 100 par an pour le reste de la décennie, car il y a moins de nouveaux médicaments révolutionnaires à l'horizon, dans l'avenir immédiat. La deuxième application en importance est celle des produits de diagnostic immuno-logique, dont les ventes devraient progresser de 9 p. 100 par an. Il s'agit cependant d'un domaine où le succès est ardu, car les marchés internationaux subissent des pressions les poussant à maintenir ou à abaisser les coûts médicaux. De plus, ces marchés sont déjà dominés par les multinationales. C'est dans l'agroalimentaire que l'on prévoit la croissance la plus forte, surtout dans les domaines des végétaux transgéniques et des soins vétérinaires. En biotechnologie de l'aquaculture, il y a des débouchés dans les vaccins pour poissons et les tests de diagnostic sur place, ainsi que dans les programmes d'amélioration génétique visant à optimiser les taux de croissance des poissons et le rendement de la conversion des aliments. Toutefois, en aquaculture, comparativement à d'autres secteurs, l'application de la biotechnologie en est à ses premiers pas car les connaissances scientifiques au niveau des agents pathogènes et de la génétique des organismes marins et des poissons sont incomplètes. La petite taille du marché actuel ainsi que le coût et la lourdeur du processus de réglementation ont rendu le financement intensif de R-D et le développement commercial plus difficiles.

1.3 Conclusion

La biotechnologie moderne a le potentiel voulu pour jouer un rôle important dans l'économie canadienne et au chapitre du développement durable, en raison de son incidence sur des secteurs clés tels que la santé et l'agroalimentaire.

Bien que le Canada ne soit pas encore un concurrent commercial de premier plan, son apport à la R-D est considérable, et il compte de nombreuses entreprises à l'étape du démarrage ou du développement, qui pourront sans doute se tailler une place dans certains créneaux. Les débouchés internationaux sont intéressants, mais la commercialisation demeure lente malgré une solide base de recherche universitaire et l'envergure des investissements publics et privés. Comme dans d'autres pays, la commercialisation des produits biotechnologiques ne s'est pas développée au rythme qu'avaient permis d'espérer les prévisions de la première heure, souvent optimistes.

Etant donné que la biotechnologie est une industrie à fort coefficient de recherche et qu'elle emploie un grand nombre de personnes hautement spécialisées dans divers domaines, les crédits d'impôt à la R-D fort généreux du Canada sont extrêmement importants pour les entreprises canadiennes qui démarrent. En outre, ces crédits d'impôt renforcent la base universitaire au Canada et augmentent les débouchés d'emploi pour les scientifiques et les techniciens.

À mesure que les entreprises canadiennes progresseront vers la commercialisation, leurs besoins en ressources humaines évolueront. Les besoins en personnel changent à chaque étape de la création et du cycle de vie d'un produit, depuis la recherche initiale en vue de l'élaboration du produit et des procédés jusqu'à la production à plus grande échelle, la détermination de la formule et la conception des essais cliniques, sans compter les questions de réglementation. Il faut aussi recruter des directeurs ayant des compétences spécialisées dans l'offre publique d'actions, les relations avec les investisseurs et le développement du commerce international. L'évolution constante qui caractérise la recherche en biotechnologie entraînera également le besoin de recourir aux services d'un certain nombre de scientifiques hautement spécialisés ayant, par exemple, des compétences en chimie des peptides, en thérapie génique et en bio-informatique. La pénurie de personnel qualifié commence à se faire sentir. Les entreprises se voient de plus en plus contraintes de se tourner vers l'étranger pour trouver des candidats ayant des compétences spécialisées dans la biotransformation et la préparation des rapports réglementaires. L'industrie canadienne ne dispose pas encore des capacités requises dans le domaine de la fabrication pour favoriser l'acquisition de telles compétences au pays.

Sur le plan géographique, les États-Unis resteront le premier marché d'intérêt et la principale source d'investissements. Les nouveaux venus sur le marché américain doivent réussir un tour de force pour satisfaire aux exigences rigoureuses imposées aux produits pharmaceutiques par la Food and Drug Administration des États-Unis (appelée ci-après la FDA).

Nombre des grandes entreprises nord-américaines spécialisées en biotechnologie agroalimentaire ont concédé leur achat par de grandes multinationales de l'industrie chimique et du secteur agricole. Cette tendance à l'achat et au regroupement, combinée au rendement relativement faible des actions en biotechnologie agroalimentaire, offre peu d'espoir de forte croissance pour les jeunes entreprises du secteur.

Partout dans le monde, l'appui financier et politique des gouvernements joue un rôle essentiel. Cet appui est nécessaire pour la recherche fondamentale, le soutien financier des entreprises nouvellement créées, la protection de la propriété intellectuelle et les règlements servant à accélérer la commercialisation et à renforcer la confiance des consommateurs dans les nouveaux produits. L'industrie des soins de santé a particulièrement bien su se servir de la recherche fondamentale subventionnée par le gouvernement dans les universités et les hôpitaux universitaires pour mettre au point des produits commerciaux.

Le cadre international de réglementation est un facteur de poids dans la compétitivité mondiale. Il a une incidence sur l'accès aux marchés, la capacité de trouver des capitaux, les coûts et les décisions d'investissement. L'industrie canadienne ayant besoin d'un régime de réglementation efficace, prévisible et souple, les produits biotechnologiques continueront d'être régis par les mesures législatives en place et les organismes de réglementation actuels.

Le financement est vital. Dans le monde entier, l'industrie de la biotechnologie — et surtout le secteur de la santé — a subi des pertes depuis le début, en raison de l'importance des investissements à consacrer à la recherche et au développement (R-D) et de la longue période de pré-commercialisation. Il faut compter de trois à cinq ans environ et de 1 million à 20 millions de dollars pour mettre en marché un nouveau produit de diagnostic, et de huit à douze ans et de 150 millions à 250 millions de dollars pour commercialiser une nouvelle variété de culture ou un nouveau médicament. Le plus grand défi auquel font face les entreprises de biotechnologie agroalimentaire est d'assurer un rendement raisonnable étant donné que, pour de nombreux produits, les prix ou les marges bénéficiaires ne seront pas nécessairement plus élevés que ceux des produits traditionnels.

Sur le plan des services, le Canada possède un remarquable savoir-faire dans la prestation de services d'essais cliniques destinés à vérifier l'innocuité et l'efficacité des nouveaux médicaments. Les organisations qui assurent ces services se sont taillé une solide réputation aux États-Unis et en Europe, en raison surtout de la vaste expérience de leur personnel médical dans la conduite d'essais cliniques, du vaste bassin canadien de patients dont l'origine ethnique est multiple et d'un système de santé publique pouvant fournir des renseignements et un suivi complets sur les patients.

Dans le domaine des cultures et des animaux d'élevage, le Canada compte des groupes de chercheurs chevronnés à l'université de Guelph et à celle de la Saskatchewan, ainsi qu'à l'Institut de biotechnologie des plantes de Saskatoon et à l'Institut des biosciences marines de Halifax, qui sont tous deux rattachés au Conseil national de recherches du Canada (CNRC). Sur le plan de la compétitivité, le Canada est particulièrement bien placé dans les domaines de la zootechnie (transplantation d'embryons et sperme bovin de qualité supérieure), de la sélection de variétés améliorées de colza canola et de pommes de terre, issues de manipulations génétiques, ainsi que dans les domaines des vaccins et de l'optimisation des stocks de reproduction en aquaculture, des souches de levure et des cultures bactériennes, et de l'embryogénèse somatique pour la multiplication des conifères et des fleurs.

1.2 Grandes tendances

C'est dans le domaine de la santé humaine que se sont produites les plus grandes répercussions mondiales de la biotechnologie, et l'on s'attend à ce que la tendance se maintienne en raison de plusieurs facteurs, dont les trois suivants : la demande des consommateurs visant des médicaments novateurs permettant de sauver des vies; les niveaux élevés du financement public consacré à la recherche fondamentale biomédicale; et la disponibilité des capitaux d'investissement, plus grande dans ce secteur que dans les autres, en raison de la perspective de rendements supérieurs. Dans les autres secteurs, les marges sont beaucoup plus étroites. Souvent, la biotechnologie ne se substitue pas à un outil traditionnel; il s'agit plutôt d'une démarche complémentaire pour résoudre certains problèmes. Dans le domaine de l'agroalimentaire, le succès commercial de la biotechnologie est lié de façon particulièrement critique à son acceptation par les consommateurs.

soulève aussi un certain nombre d'inquiétudes, parmi lesquelles la crainte de voir les micro-organismes, une fois libérés, survivre longtemps et proliférer de façon imprévue ou incontrôlable. Et elle est au cœur d'une vive controverse dans le monde entier concernant l'extension des brevets à du matériel génétique ou à de nouvelles formes de vie et l'étiquetage des aliments produits à l'aide de la biotechnologie.

Le rythme d'adoption de la biotechnologie varie grandement d'un

secteur à l'autre. La santé humaine est le secteur où la biotechnologie trouve son

application commerciale la plus fructueuse, comprenant plus de 90 p. 100 des produits biotechnologiques offerts sur le marché. La biotechnologie agroalimentaire est une source importante d'innovation, mais son acceptation sur le marché fait encore l'objet de débats. Dans d'autres secteurs, comme l'industrie minière, l'industrie forestière et l'industrie des pâtes et papiers, les applications de la biotechnologie en sont encore à un stade embryonnaire. L'élaboration de produits dépend en grande partie des ressources et des stratégies de chaque entreprise, ainsi que des capacités techniques et des forces du marché propres à chacun des secteurs. Le gouvernement peut mettre en place un cadre politique propice à l'adoption de la biotechnologie dans les secteurs clés de l'économie.

Les entreprises spécialisées en biotechnologie, c'est-à-dire créées dans le but précis d'exploiter les possibilités commerciales de la biotechnologie, sont concentrées aux États-Unis, au Royaume-Uni, en France, au Canada et en Allemagne. Ces pays ont une puissante infrastructure de recherche, les capitaux nécessaires et la capacité de passer de la recherche fondamentale à la production. Les États-Unis, qui jouissent d'une base de recherche particulièrement solide dans les secteurs de la santé et de l'agriculture, dominent le marché mondial. Le Canada accuse un retard de quelques années par rapport aux États-Unis sur le plan de la commercialisation.

Au Canada, l'industrie de la biotechnologie possède des atouts dans certains créneaux, notamment celui des vaccins. En outre, le secteur canadien de la recherche médicale poursuit des travaux dans des domaines comme les thérapies pour le cancer, le syndrome d'immuno-déficience acquise (le sida) et les maladies neurodégénératives. L'université de Toronto et son réseau d'hôpitaux d'enseignement universitaire constituent la plus grande faculté de médecine de l'Amérique du Nord.

objet de la présente analyse est d'examiner les principales caractéristiques et perspectives des bio-industries canadiennes, afin de déterminer les facteurs influençant la compétitivité de la biotechnologie, ainsi que sa capacité de créer des emplois et de favoriser la croissance économique au pays.

1.1 Caractéristiques

Au sens large, la biotechnologie désigne l'ensemble des techniques recourant à des organismes vivants ou à leurs éléments pour fabriquer ou modifier des produits, améliorer les plantes ou les animaux et créer des micro-organismes destinés à des usages précis. Cette définition embrasse tant les nouveaux outils biologiques du génie génétique, de la fusion cellulaire et de l'ingénierie protéique, que les techniques traditionnelles de fermentation utilisées pour la fabrication du vin et de la bière et les méthodes classiques servant à la sélection de plantes et d'animaux d'élevage de qualité supérieure. Une définition plus étroite (désignant souvent ce que l'on appelle la biotechnologie « nouvelle » ou de deuxième génération) restreint l'application du terme à l'utilisation de l'ADN recombinant et des anticorps monoclonaux, ainsi qu'à celle d'autres techniques modernes découlant des applications de la biologie moléculaire. Aux fins de l'analyse, sauf indication contraire, le présent rapport se fondera sur la seconde définition.

La biotechnologie n'est pas vraiment un secteur d'activité distinct, mais plutôt un ensemble d'outils pouvant s'appliquer à un large éventail de secteurs, depuis celui de la santé jusqu'à celui de l'agroalimentaire, de l'environnement et des ressources, où ces outils servent de moteur au développement durable. Elle peut conduire à des produits et procédés nouveaux, améliorés et moins coûteux, notamment à la découverte de nouveaux médicaments ainsi qu'au diagnostic et à l'entrainement plus rapides des maladies. La biotechnologie peut aider à réduire la pollution. Elle peut aussi améliorer le rendement des cultures et les aliments, et leur donner des caractéristiques de valeur ajoutée et des qualités de transformation nouvelles. Cependant, la biotechnologie

TABLE DES MATIÈRES

1	POINTS SAILLANTS	1
1.1	Caractéristiques	1
1.2	Grandes tendances	3
1.3	Conclusion	6
2	PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'INDUSTRIE	8
2.1	Contexte mondial	9
2.2	Contexte nord-américain	13
2.3	Situation actuelle de l'industrie canadienne	13
2.4	Rendement et compétitivité	20
3	ÉVOLUTION DU MARCHÉ ET ADAPTATION DE L'INDUSTRIE	24
3.1	Évolution des marchés	24
3.2	Financement	25
3.3	Investissement	26
3.4	Ressources humaines	28
3.5	Commerce	29
3.6	Préoccupations des consommateurs	29
3.7	Réglementation	30
3.8	Technologie	32
3.9	Brevets	35
3.10	Développement durable	38
4	PERSPECTIVES DE CROISSANCE DE L'INDUSTRIE	39
4.1	Aperçu de la demande	39
4.2	Principaux atouts de l'industrie	46
4.3	Défis et enjeux actuels et à venir	46
4.4	Perspectives	48
4.5	Conclusion	49
ANNEXES		
A	Glossaire	51
B	Marchés mondiaux de produits et éléments moteurs	58
C	Politiques en matière de réglementation	78
D	Brevets	88
E	Principales entreprises et associations	93

Le nouveau marché canadien dépasse les frontières nationales pour s'étendre à l'échelle mondiale. L'assise économique s'écarte graduellement des ressources naturelles pour se centrer davantage sur les connaissances. Ces tendances amènent les entreprises canadiennes à réajuster leur tir et le gouvernement à réagir en leur offrant de nouveaux instruments pour les aider à s'adapter et à innover. Industrie Canada va de l'avant en mettant au point des produits et services d'information stratégiques afin d'appuyer la réorientation de l'industrie. Le Ministère veut ainsi aider le secteur privé à réaliser les activités de son champ de compétences, à savoir créer des emplois et stimuler la croissance économique.

Industrie Canada publie la série d'études intitulée Cadres de compétitivité sectorielle dans le but de fournir des renseignements mieux ciblés, plus à jour et plus pertinents sur les entreprises et les industries. Ces études visent les secteurs et sous-secteurs offrant le plus de possibilités d'accroître les exportations de même que d'autres moyens susceptibles de stimuler la création d'emplois et la croissance économique. Les études portent sur quelque 31 secteurs de la fabrication et des services au Canada.

Tout en expliquant les rouages de chacun des secteurs, les études des Cadres de compétitivité sectorielle contiennent une analyse exhaustive des dimensions communes à l'ensemble des secteurs, notamment l'investissement et le financement, les stratégies de commerce international et d'exportation, l'innovation et l'adaptation technologiques, les ressources humaines, l'environnement et le développement durable. Pour stimuler l'économie et favoriser la création d'emplois, il est indispensable de comprendre clairement la façon dont on peut tirer parti de ces questions.

Le gouvernement et le secteur privé doivent tous deux acquiescer et perfectionner leur capacité de réagir aux défis que pose la concurrence et exploiter les débouchés qui s'offrent. La série Cadres de compétitivité sectorielle montre la façon dont le gouvernement et l'industrie peuvent poursuivre ces objectifs et entreprendre des actions mutuellement rentables.

La série se divise en deux parties. Dans la première, intitulée *Vue d'ensemble et perspectives*, on dresse le profil d'un secteur particulier, pour en cerner les tendances et les perspectives. Dans la seconde, intitulée *Cadre d'intervention*, on s'appuie sur le résultat des consultations ainsi que sur les commentaires formulés par l'industrie, en collaboration avec le gouvernement, afin de dresser une liste de mesures que peuvent prendre les deux parties, à court et à moyen terme, pour relever la compétitivité sectorielle.

Vue d'ensemble et perspectives constitue le premier de deux documents complémentaires sur les bio-industries canadiennes, publiés dans la série **Cadres de compétitivité sectorielle**, que produit Industrie Canada en collaboration avec les principales parties intéressées de cette industrie au Canada. La *Partie 2 – Cadre d'intervention*, qui paraîtra au cours des mois à venir, sera élaborée à la lumière de discussions qui seront menées auprès des principales parties intéressées de l'industrie après l'étude et l'évaluation de la *Partie 1 – Vue d'ensemble et perspectives*.

De manière générale, les **Cadres de compétitivité sectorielle** mettent l'accent sur les débouchés qu'offrent aussi bien le marché canadien que le marché international, ainsi que sur les défis qui se présentent dans chaque secteur de l'économie. Les auteurs cherchent à établir la façon dont le gouvernement et le secteur privé peuvent, ensemble, relever la compétitivité du Canada et, ce faisant, créer des emplois et susciter la croissance économique.

La *Partie 1 – Vue d'ensemble et perspectives* est diffusée sous formes écrite et électronique. Quelque 31 secteurs industriels font l'objet d'une analyse.

L'acier primaire	L'industrie de l'environnement	Le matériel informatique
Les aéronefs et les pièces d'aéronef	L'industrie de l'habillement	Les meubles de maison
L'architecture	L'industrie pharmaceutique	Les produits en matière plastique
Les bio-industries	L'industrie des produits chimiques	Les produits forestiers
Les conseils en gestion	industriels	Les produits pétroliers
La construction non résidentielle	L'industrie de la téléselec-	Les services d'enseignement et de formation
L'électronique de l'aérospatiale	Les matériaux de pointe	Les services financiers
et de la défense	Le matériel de transport ferroviaire	Les services d'informatique
Le génie-conseil	et de transport urbain guidé	Les services scientifiques et techniques
La géomatique	Le matériel de télécommunications	Les services de télécommunications
L'industrie de l'autobus	Le matériel et les services d'énergie	Les technologies de pointe : fabrication
L'industrie de l'automobile	électrique	

Pour obtenir un document de la série **Cadres de compétitivité sectorielle**, veuillez en faire la demande par télécopieur, au (613) 941-0390, ou à l'adresse électronique suivante : order.commande@ic.gc.ca

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les **Cadres de compétitivité sectorielle**, n'hésitez pas à communiquer avec Industrie Canada par téléphone, au 1 800 390-2555.

Une version électronique du présent document est disponible à l'adresse Internet suivante : <http://strategis.ic.gc.ca/ccs>

Le présent document est également offert sous d'autres formes, sur demande.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada (Industrie Canada) 1997

N° de cat. C21-22/17-1-1997

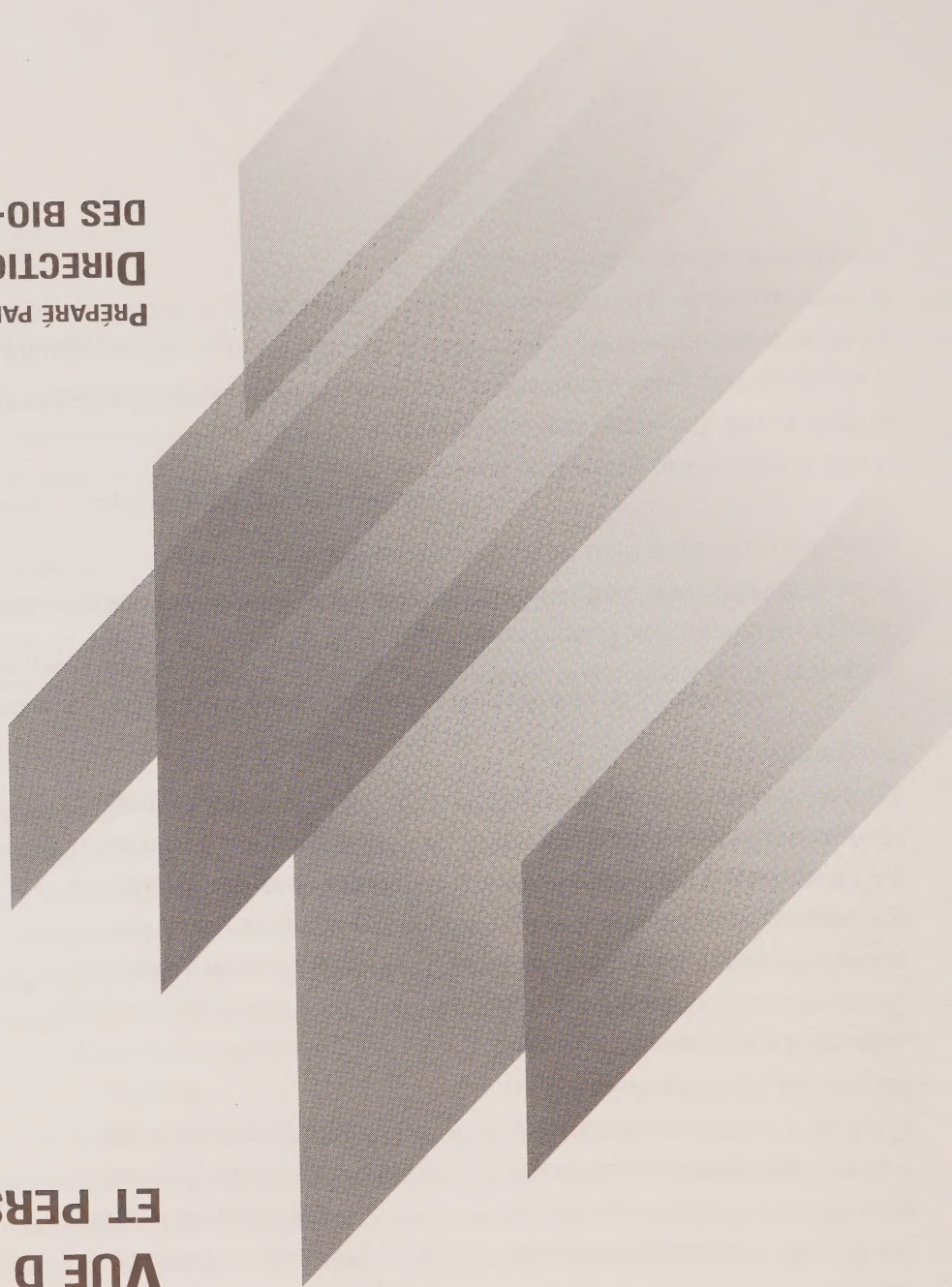
ISBN 0-662-62857-8

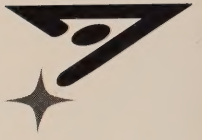


LES BIO-INDUSTRIES

PARTIE 1 VUE D'ENSEMBLE ET PERSPECTIVES

PRÉPARÉ PAR LA :
DIRECTION GÉNÉRALE
DES BIO-INDUSTRIES





**Secteur
de l'industrie**
Bio-industries
**Industry
Sector**
Bio-Industries

LES BIO-INDUSTRIES PARTIE 1 VUE D'ENSEMBLE ET PERSPECTIVES

**CADRES DE
COMPÉTIVITÉ
SECTORIELLE**

Canada